This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

UC-NRLF
B 3 482 266

THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA

BIOCHEM.

HERMANN O. L. FISCHER
COLLECTION

PRESENTED BY HIS WIFE

I 993

PROBLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

FÜNFZIG VORLESUNGEN ÜBER NEUERE ERGEBNISSE UND RICHTUNGSLINIEN DER FORSCHUNG

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

Dr. OTTO VON FÜRTH

A. Ö. PROFESSOR FÜR ANGEWANDTE MEDIZINISCHE CHEMIE AN DER WIENER UNIVERSITÄT

I. BAND

GEWEBSCHEMIE

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1912

NACHDRUCK VERBOTEN
ÜBERSETZUNGEN VORBEHALTEN

Copyright 1912 by F. C. W. Vogel, Leipzig

BIOCHEM.

Add'l

GIFT

QP515
F87
v.1
BIOCHEM.
LIBRARY

DEM VORSTANDE DES WIENER PHYSIOLOGISCHEN
UNIVERSITÄTSINSTITUTES

HERRN

HOFRAT PROFESSOR DR. SIGMUND EXNER

GEWIDMET.

VORWORT.

Dieses Buch ist aus Vorlesungen hervorgegangen, die ich in den Jahren 1905—1911 an der Wiener Universität über »Probleme und Tagesfragen der physiologischen und pathologischen Chemie« gehalten habe.

Wie schon aus dem Titel ersichtlich ist, erheben diese Vorlesungen nach keiner Richtung hin Anspruch auf Vollständigkeit. Es genügt, einen Blick auf die umfangreichen Bändereihen der neuen Nachschlagebücher zu werfen, welche das Tatsachenmaterial der Biochemie in sich bergen, um sich darüber klar zu werden, daß dieses Buch, selbst wenn sein Umfang den ihm gesetzten Raum um ein Vielfaches überschreiten würde, Vollständiges weder bieten könnte noch wollte. In Wirklichkeit ist das hier Vorgebrachte nur eine Auswahl aus der übergroßen Fülle vorliegenden Materiales, — ein Ausschnitt aus der Welt biochemischen Geschehens. Dadurch, daß ich aber eine Auslese treffen mußte, konnte ein stark subjektives Moment bei bestem Willen nicht vermieden werden. Ich konnte ja eben nur das auswählen, was mir besonders ansprechend und zur Darstellung im Zusammenhange dieser Vorlesungen in erster Linie geeignet schien. Ich möchte aber, trotzdem dies eigentlich selbstverständlich ist, doch ausdrücklich betonen, daß das Nichtzitieren einer Arbeit nicht etwa ohne weiteres in dem Sinne gedeutet werden möge, als ob ich dieselbe für weniger wertvoll halten würde. Jeder, der sich mit Naturwissenschaften befaßt, ist sich ja wohl im klaren darüber, daß vielfach gerade besonders wertvolle Arbeiten sich kaum dem Zusammenhange einer Vorlesung einfügen lassen, wenn ihre wesentlichen Resultate z. B. in zahlenmäßigen Ermittlungen oder methodischen Fortschritten bestehen. Auch kann eine Tatsache, die geeignet ist, den Ausgangs-

punkt für die wichtigsten Forschungen zu bilden, solange sie noch isoliert und außer Zusammenhang mit unserem sonstigen Wissensinhalte steht, wenig geeignet zur Mitteilung im Rahmen einer Vorlesung erscheinen.

Auch möchte ich ausdrücklich betonen, daß überhaupt nur ein Bruchteil der Literatur direkt zitiert ist, der weitaus größere Teil jedoch nur indirekt durch Hinweise auf neuere Arbeiten, Monographien, Sammelreferate und Literaturverzeichnisse in guten Nachschlagebüchern angeführt wird. Insbesondere von Oppenheimers »Handbuch der Biochemie«, von Abderhaldens »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden« und seinem »Biochemischen Handlexikon«, von Asher und Spiros »Ergebnissen der Physiologie«, von Nagels »Handbuch der Physiologie«, von Noordens »Handbuch der Pathologie und des Stoffwechsels«, von Oppenheimers »Fermenten«, von Cohnheims »Chemie der Eiweißkörper«, von Biedels »Innerer Sekretion« habe ich ausgiebigen Gebrauch gemacht. Ich glaubte mit Recht annehmen zu dürfen, daß diese Werke jedem, der auf dem Gebiete der Biochemie arbeitet, zugänglich sind und nur durch eine derartige Einschränkung der Literaturverarbeitung war es mir möglich, dieses Buch innerhalb bescheidener Grenzen zu halten und dennoch dem Leser, der sich über ein Problem orientieren will, derart an die Hand zu gehen, daß er schnell die ausführliche Literatur eines Gegenstandes ausfindig zu machen vermag.

Indem ich bei jedem einzelnen Probleme den gegenwärtigen Stand aufzugreifen versuchte, mußte ich naturgemäß auf eine historische Entwickelung desselben verzichten. Die in den Fußnoten zitierten Arbeiten sind durchaus nicht immer diejenigen, denen der größte Anteil an der Aufklärung der betreffenden Frage gebührt, sondern vielfach eben solche, von denen aus eine schnelle Orientierung über das Gebiet möglich ist. Wer eine wissenschaftliche Frage in ihrem ganzen Umfange beherrschen will, wird natürlich stets den historischen Werdegang derselben ergründen und sich in die einschlägigen Originalabhandlungen vertiefen müssen. Dieses Buch will sich damit begnügen, den Weg in dieser Richtung zu weisen.

Auch den vorhandenen trefflichen Lehrbüchern der physiologischen Chemie beabsichtigt das Buch keinerlei Konkurrenz

zu machen; — schon aus dem Grunde nicht, weil es immerhin die Elemente der biochemischen Wissenschaft als bekannt voraussetzt und annimmt, daß der Leser sich dieselben durch das Studium eines Lehrbuches oder den Besuch einer Vorlesung angeeignet habe.

Eine Einschränkung der behandelten Materie habe ich in dem Sinne vorgenommen, daß ich die großen Gebiete der Immunitätslehre, der Chemotherapie, der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische Probleme sowie der Pflanzenchemie von vornherein ausgeschaltet habe. Ist doch jede dieser Disziplinen im Laufe der letzten Jahre zu einer selbständigen Wissenschaft herangewachsen, die nur derjenige voll zu beherrschen vermag, der ihre seine ganze Arbeitskraft widmet.

Als ich mich nach vieljährigen Vorarbeiten entschlossen habe, an die Niederschrift dieser Vorlesungen heranzutreten, tat ich dies von dem Wunsche erfüllt, meine eigene Freude an biochemischem Suchen und Erkennen anderen, die danach Verlangen tragen, zu übermitteln und auf diesem Wege meiner Wissenschaft zu dienen. Ob das Buch diesem Wunsche zu entsprechen vermag, überlasse ich dem Urteile meiner Fachgenossen, deren nachsichtiger Beurteilung ich dasselbe nunmehr vorlege.

Herrn Dozenten Dr. Carl Schwarz und Herrn Dr. Rudolf Türkel bin ich für die mir beim Lesen der Korrekturen geleistete wertvolle Unterstützung zu besonderem Danke verpflichtet.

Wien, im Oktober 1911.

INHALTSVERZEICHNIS.

Seite

I. Einleitung. Hydrolytische Eiweißspaltung 1

Die Lehre vom lebenden Eiweiß und die Darstellung kristallisierter Eiweißkörper. Emil Fischers Estermethode. Leistungsfähigkeit der Estermethode. Modifikationen der Estermethode und des Hydrolyseverfahrens. Alkalihydrolyse. Überblick über die Bruchstücke des Eiweißmoleküls. Isomere Leucine. Eiweißspaltungsprodukte von zweifelhafter Konstitution. Synthese von Aminosäuren. Spaltung razemischer Aminosäuren in ihre Komponenten. Additionsprodukte und Derivate der Aminosäuren. Grenzen des Eiweißproblems. Ultraspektroskopie.

II. Oxydativer Abbau der Proteinstoffe. Eiweißfäulnis. 22

Endprodukte der Eiweißoxydation. Amidartige Verkettung der Bestandteile des Eiweißmoleküls. Peroxyprotsäuren. Kyroprotsäuren. Desaminoproteine. Eiweißfäulnis. Reduktion und Desamidierung. Oxydativer Abbau der Aminosäuren. Bildung von Aminen aus Aminosäuren. δ-Aminovaleriansäure und ϵ-Aminokapronsäure. Amine. Fäulnisbasen von unbekannter Konstitution. Toxizität der Eiweißfäulnisprodukte. Eiweißfäulnis im Darme. Bedeutung der Mikroorganismen für die Ernährungsvorgänge. Giftigkeit des Darminhaltes.

III. Zyklische Komplexe des Eiweißmoleküls und ihre Schicksale im Organismus 45

Cyklische Komplexe im Eiweißmoleküle. Oxyphenylderivate im Harne nach Verfütterung von Tyrosin. Alkaptonurie. Rolle der Homogentisinsäure im intermediären Stoffwechsel. Ochronose. Prolin und Oxyprolin. Histidin. Tryptophan. Harnindikan. Indikanbestimmung. Skatolrot, Uroroseïn und Indolessigsäure. Kynurensäurebildung. Halogenbindende Systeme in Eiweißkörpern. Farbstoff des antiken Purpurs.

IV. Albumosen und Peptone. Protamine und Histone . 77

Ältere Fraktionierungsmethoden. Neuere Untersuchungen über fermentative Eiweißspaltung. E. Fischers und Abderhaldens Forschungsresultate. Hofmeisters Gesichtspunkte. Kyrine. Chemische Individualität der Peptone. Karbaminoreaktion Siegfrieds. Bestimmung der Peptidbindungen durch Formoltitration. Protamine. Histone. Arginase.

Seite

V. Polypeptide 96

Ältere Versuche zur Synthese eiweißartiger Substanzen. Synthese von Dipeptiden. Kuppelung mit Halogenacylverbindungen. Polypeptidsynthese mittels chlorierter Aminosäuren. Verkettung von Aminosäuren nach Curtius. Gewinnung optisch-aktiver Aminosäuren. Waldensche Umkehrung. Synthetische Polypeptide. Oktadekapeptid. Auffindung von Dipeptiden unter den Eiweißspaltungsprodukten. Anwendung des Naphathalinsulfochlorids zur Charakterisierung von Polypeptiden. Tripeptide. Tetrapeptid.

VI. Nukleinsäuren 109

Nukleoproteide. Darstellung von Nukleinsäuren. Hydrolytische Spaltung. Purinbasen. Pyrimidinbasen. Synthese der Pyrimidine. Kohlehydratkomplexe a) Hexose, b) Pentosen. Quantitativer Abbau der echten Nukleinsäuren. Konfiguration der Nukleinsäuren. Partielle Spaltung der Nukleinsäuren. Inosin, Guanosin, Adenosin. Inosinsäure. Guanylsäure. Fermentativer Abbau der Nukleinsäure. Nukleinsäuresynthese im Organismus.

VII. Muskelgewebe 130

Gerinnung des Muskelplasmas. Muskelstroma. Verbreitung der einzelnen Muskeleiweißkörper. Wärmestarre. Gewöhnung an hohe Temperaturen. Die Totenstarre. Chemische Starre. Lösung der Muskelstarre. Erklärungsversuch der Totenstarre als eines Quellungsvorganges. Engelmannsche Theorie der Muskelkontraktion. Die Lösung der Totenstarre als Entquellungsvorgang. Milchsäure. Glykogen. Phosphorfleischsäure. Kreatin und Kreatinin. Purinkörper. Karnosin. Karnitin. Aminosäuren, Diaminosäuren, Harnstoff. Kohlehydrat, Fett und Eiweiß als Quellen der Muskelkraft. Nutzeffekt. Chemische Zustandsänderungen des Muskels bei der Arbeit. Steigerung der Leistungsfähigkeit durch chemische Agentien. Lillies Theorie der Muskelkontraktion. Bedeutung von Quellungsvorgängen.

VIII. Phosphatide, Chemie der Nervensubstanz, Cholin. . 167

Lipoide. Lecithin. Jekorin. Lecithineiweißverbindungen. Kuorin. Andere Phosphatide. Chemie der Nervensubstanz. Thudichums Forschungsarbeit. Fraktionierungsverfahren von S. Fränkel. Leukopoliin. Kephalin. Myeline und Lecithine. Sphingomyelin. Protagon. Cerebroside (= Sphingogalaktoside). Quantitative Zusammensetzung der Hirnsubstanz. Eiweißkörper. Reaktion der Nervensubstanz. Färbemethoden. Verbreitung des Cholins im Organismus. Verfahren der quantitativen Cholinbestimmung. Bild der Cholinvergiftung. Vasodilatin. Cholinderivate. Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin.

IX. Blutgerinnung 192

Fibrinogen. Fibrinoglobulin. Gerinnungstheorie von Morawitz und Fuld-Spiro. Rolle der Kalksalze. Throm-

Seite

bogen. Blutplättchen. Rolle der Leukocyten. Thrombokinasen und zymoplastische Substanzen. Nolfsche Gerinnungstheorie. Glyzerinphosphorsaurer Kalk. Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung. Pepton. Gerinnungshemmende Agentien verschiedener Art. Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes. Gerinnungsbeschleunigende Agentien. Hämophilie.

X. Hämatin, Bilirubin, Urobilin 210

Verbreitung des Hämoglobins in der Tierreihe. Hämatin und Hämochromogen. Zusammensetzung des Hämatins. Hämatoporphyrin. Hämopyrrol. Phonopyrrolkarbonsäure. Hämatinsäuren. Hämatopyrrolidinsäure. Pyrrindol. Pilotys Formelbilder für das Hämatoporphyrin und Hämatin. Abbauprodukte des Chlorophylls. Respiratorische Farbstoffe. Entstehung des Hämoglobins. Hämatoporphyrin als photobiologischer Sensibilisator. Gallenfarbstoffe. Beziehungen zwischen Gallen- und Blutfarbstoff. Bilirubin. Bilipurpurin. Urobilin. Spektrophotometrische Urobilinbestimmung. Urobilinogen. Verhalten des reinen Urobilins. Bestimmung des Urobilinogens. Reduktion des Bilirubins zu Urobilin im Darme. Hemibilirubin. Kreislauf des Urobilins. Rolle der Leber. Vermag sich Blutfarbstoff direkt in Urobilin umzuwandeln?

XI. Eiweißstoffe des Blutserums, Lymphbildung, Exsudate und Transsudate 240

Serumeiweißkörper. Globuline. Albumine. Übergang von Albumin in Globulin. Mengenverhältnis der Serumeiweißkörper. Wiederersatz der Bluteiweißkörper. Glutolin, Nukleoproteide, Seromukoid, Albumosen. Lymphe. Theorien betr. die Lymphbildung. Beziehungen zwischen Organtätigkeit und Lymphbildung. Ödeme. Entstehung der Ödeme. Rolle der Gefäßschädigung. Bedeutung toxischer Produkte für die Wasseranziehung der Gewebe. Kochsalzretention. Beziehung der Säurebildung in den Geweben zu der Genese der Ödeme. M. H. Fischers Glaukomtheorie. Hemmung der Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalksalze. Serumtherapie der Urticaria.

XII. Stützgewebe 261

Knochengewebe. Zusammensetzung der Knochenasche. Kristallisationsvorgänge in den Tegumenten niederer Tiere. Pathologische Veränderungen der Aschenzusammensetzung. Ersatz des Calciums durch Strontium. Lösungsvermögen des Blutplasmas für Kalksalze. Rolle hoher Fettsäuren beim Verkalkungsvorgange. Abbau der kalklösenden Proteine. Rolle von selektiven Adsorptionsvorgängen. Metastatische Verkalkung. Kalkablagerung infolge einer Alkaleszenzveränderung der Gewebsflüssigkeit. Kalkschalenbildung bei Weichtieren. Knochenresorption. Kalk- und Phosphorstoffwechsel. Inositphosphorsäure. Rhachitis und Osteo-

Seite

malacie. Bedeutung des Kalkmangels für die Pathogenese der Rhachitis. Trinkwasserhärte und Entartung. Sterilisierte Milch und Kalkansatz. Magnesiumgehalt der Knochen und Zähne. Künstliche Kalkverarmung der Knochen. Pathogenese der Osteomalacie. Beziehung der Drüsen mit innerer Sekretion zu Vorgängen des Knochenwachstums. Phosphortherapie der Rhachitis. Beriberi. Knorpel. Amyloid.

XIII. Die Leber und ihre sekretorische Funktion 286

Gallenfisteln. Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsmittelaufnahme. Sekretin. Cholagoga. Einfluß der Galle auf die Darmbewegungen. Cholämische Erscheinungen. Hämolyse durch Gallensäuren. Hirnerscheinungen bei Icterus gravis. Bedeutung der Leber für die Verarbeitung der Eiweißabbauprodukte. Ecksche Fistel. Alterationen des Stoffwechsels nach Leberschädigung. Hepatotoxin. Icterus per stasin und per parapedesin. Icterus neonatorum. Pathologische Veränderungen der Gallenzusammensetzung. Gallensteine. Umhüllungserscheinungen.

XIV. Gallensäuren, Cholesterin 306

Gallensäuren. Glykocholsäure und Taurocholsäure. Atypische Gallensäuren. Darstellung der Cholsäure. Synthese gepaarter Cholsäuren. Cholamin. Reduktion der Cholsäure. Dehydrocholsäure. Dehydrocholon. Biliansäure. Ciliansäure. Choloidansäure. Rhizocholsäure. Vorhandensein hydrierter Benzolkerne. Panzers Hypothese. Pregls Hypothese. Beobachtungen über die trockene Destillation der Cholsäure. Abhängigkeit der Cholsäureausscheidung von der Nahrungsaufnahme. Cholesterin. Vinyl- und Alkoholgruppe. Oxydativer Abbau des Cholesterins. Zahl der im Cholesterin enthaltenen Ringsysteme. Andere Sterine. Cholesterinbestimmung. Herkunft des Cholesterins.

XV. Männliche Sexualorgane. Das Befruchtungsproblem 333

Sekundäre Geschlechtscharaktere bei Fröschen. Folgen der Kastration beim Menschen. Hypergenitalismus. Versuche an Hähnen. Allgemeinwirkung orchitischer Extrakte. Leydigsche Zellen. Chemie der Samenbildung. Sekrete der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Einfluß von Jonen auf Spermatozoenbewegungen. Das Befruchtungsproblem. Chemotaxis. Spezifizität der Befruchtung. Spermatoxine. Spermasen. Der Befruchtungsvorgang. Merogonie. Säureproduktion bei der Befruchtung. Künstliche Parthenogenese. Befruchtungsmembran.

XVI. Weibliche Sexualorgane 353

Innere Sekretion der weiblichen Keimdrüsen. Kastration. Transplantation der Ovarien. Innere Sekretion des Corpus luteum. Sensibilisierung der Uterusschleimhaut durch das Corpus luteum. Einfluß der Ovarien auf die Farbe der Nachkommenschaft. Parabiose von Männchen und Weibchen.

Seite

Beziehungen der Mamma zum Genitalapparate. Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Wellenbewegungen der Lebensprozesse des Weibes. Giftigkeit von Ovarialextrakten. Stoffaustausch zwischen Mutter und Fötus. Fruchtwasser. Wirksame Substanzen in der Plazenta. Chemische Untersuchungen des Uterus. Beobachtungen am überlebenden Uterus. Stoffwechsel. Willkürliche Geschlechtsbestimmung. Eklampsie. Chemie des Eies. Chemie der Embryogenese.

XVII. Die Niere 378

Filtration, Sekretion und selektive Resorption. Glomerulusfiltrat. Sekretorische Funktion von Nierenepithelzellen. Blutdruck. Durchblutung. Sauerstoffmangel. Reflektorische Beeinflussung der Nierentätigkeit. Isolierte Ausschaltung der Glomeruli und Tubuli. Ausscheidung von Farbstoffen. Rückresorption von Wasser in den Kanälchen der Marksubstanz. Osmotischer Druck des Nierenparenchyms. Rückresorption von Kristalloiden in den Harnröhrchen. Diuretica. Salzdiurese. Koffeindiurese. Energieleistung der Nierenzellen. Lindemanns Theorie. Sekretionsarbeit der Niere. Prüfungsmethoden der Nierenfunktion. Überlebende Nieren. Zweiseitige Harngewinnung. Nierentransplantation. Albuminurie. Orthotische Albuminurie. Erkältungsnephritis. Einfluß der Kost auf die Eiweißausscheidung. Blutdruckerhöhung. Urämie. Anhäufung von Schlackenstoffen im Blute. Partielle Nierenexstirpation. Verschiebung des Salzgleichgewichtes. Harngifte. Nephrolysine.

XVIII. Die Nebennieren 404

Interrenal- und Adrenalsystem. Konstitution des Suprarenins. Synthese des Suprarenins. Bildung des Suprarenins im Organismus. Quantitative Bestimmung und Nachweis des Suprarenins. Innere Sekretion der Nebennieren. Einfluß des Nervensystems auf die sekretorische Tätigkeit der Nebenniere. Exstirpation der Nebennieren. Relative Bedeutung der Rinde und des Markes. Transplantation der Nebennieren. Morbus Addisonii. Beziehung der Nebenniere zur Pigmentbildung. Suprareninsekretion bei herabgesetztem Blutdruck. Funktionsstörung bei Intoxikationen und Infektionen. Adrenalinämie bei Nephritis. Zerstörung des Suprarenins im Organismus. Physiologische Wirksamkeit des Suprarenins. Blutgefäßerkrankungen nach Suprareninjektionen. Therapeutische Anwendung des Suprarenins. Synthese suprareninähnlicher Substanzen.

XIX. Die Schilddrüse 436

Myxödem und Cachexia strumipriva. Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf Ausfallserscheinungen. Transplantation der Schilddrüse. Scrumtherapie der Kachexie. Ätiologie des Kretinismus. Wirkung von Schilddrüsen-

Seite

extrakten auf den Zirkulationsapparat. Chemische Stellung des Jodothyrins. Wirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat. Ashers Versuche. Hyperthyreoidisation. Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel. Chronische Einwirkung des Jodothyrins auf den Organismus. Wirkung des Jodothyrins auf den Stoffwechsel. Pathologie des Morbus Basedowii. Chirurgische Behandlung des Basedowkropfes. Künstlicher Basedow bei Hunden. Serumbehandlung des Basedow.

XX. Die Schilddrüse. Die Epithelkörperchen 461

Jodgehalt der Schilddrüse. Physiologische Bedeutung des Jods in der Schilddrüse. Reid-Hunts Azetonitrilreaktion. Entgiftungstheorie. Die Epithelkörperchen. Tetanie. Tetaniegift. Tetanie und Amoniakvergiftung. Faktoren, welche die Tetanie begünstigen und hemmen. Organtherapie mit Epithelkörperchen. Funktioneller Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen. Andere Tetanieformen. Epithelkörperblutungen. Beziehungen der Tetanie zum Kalkstoffwechsel.

XXI. Die Hypophyse 479

Exstirpation der Hypophyse. Hypophysäre Fettsucht. Akromegalie und Gigantismus. Operative Behandlung der Akromegalie. Einfluß von Hypophysenpräparaten auf das Knochenwachstum. Beziehungen der Hypophyse zu der Schilddrüse und zu den Keimdrüsen. Die Hypophyse als regulatorisches Schutzorgan des Gehirns. Wirkung des Hypophysins auf die Zirkulation. Wirkung des Hypophysins auf Blase, Uterus, Darm. Therapeutische Anwendung des Hypophysins. Diuretische Wirkung des Hypophysins. Natur und physiologische Bedeutung der wirksamen Substanz. Die Zirbeldrüse.

XXII. Milz, Thymus und Knochenmark 495

Beziehung der Milz zur Blutbildung. Hämolytische Funktion der Milz. Splenomegalischer hämolytischer Icterus. Die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Milztransplantation. Fermente. Schiff.-Herzensche Ladungstheorie. Thymus, entwicklungsgeschichtliche Stellung. Eiweißzusammensetzung. Wirkung von Thymusextrakten. Exstirpation der Thymus. Wachstumsstörungen nach Thymusausschaltung. Beziehung der Thymus zum Nervensystem. Beziehungen der Thymus zu den Keimdrüsen. Status thymico-lymphaticus. Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse. Knochenmark. Veränderungen des Knochenmarkes unter Einwirkung verschiedener Faktoren. Lipoidsubstanzen des Knochenmarkes. Beziehung des Knochenmarkes zur Bildung des Fibrinogens. Der Eiweißkörper von Bence Jones. Blutlymphdrüsen.

XXIII. Tegumentsubstanzen, Melanine 514

Tegumentsubstanzen. Gerüstsubstanzen der niedersten Tierformen, Spongin, Gorgonin. Verschleimung der Holo-

Seite

thurienhaut. Kohlehydratartige Hüllsubstanzen der Würmer. Conchiolin. Chitin. Ältere Untersuchungen. Nitrochitine. Kristallinische Chitosansalze. Tunicatenzellulose. Keratine. Kieselsäuregehalt der Haare und Federn. Melanin. Darstellung. Schwefel- und Eisengehalt. Abbauversuche. Theorie der Melaninbildung. Chromogene Komplexe im Eiweißmoleküle. Pflanzliche Tyrosinasen. Melanose des Insektenblutes. Tyrosinase in der Tintendrüse der Cephalopoden. Nachweis von Tyrosinasen in pigmentierten Tegumenten. Nachweis von Tyrosinasen in melanotischen Tumoren. Melaninbildung bei hämoglobinfreien Tieren. Melaninbildung in Tumoren. Nachweis farbloser Chromogene. Gewinnung pflanzlicher Tyrosinase. Quantitative Bestimmung des Melanins. Wirkungsweise der Tyrosinasen. Melanogen im Harne.

XXIV. Die Geschwülste 540

Embryonaler Charakter der Tumorzellen. Umwandlung von Karzinom in Sarkom. Chemische Übereinstimmung zwischen Metastasen und ihrem Ursprungsgewebe. Eiweißzusammensetzung der Tumoren. Aschenzusammensetzung. Krebsgift und Kachexie. Stoffwechsel bei Krebskachexie. Oxyproteinsäurenausscheidung beim Karzinom. Neutralschwefel. Leicht oxydabler Anteil des Neutralschwefels. Vermehrte Ausscheidung von Eiweißschlacken. Fehlen freier Salzsäure im Magensafte. Autolyse und Heterolyse in Tumoren. Atypische Polypeptidspaltung. Beziehung heterolytischer Fermente zur Krebskachexie. Wirkung des Radiums auf die Autolyse. Wesen des Serumantitrypsins. Antitrypsin im Serum beim Karzinom. Katalasen in Tumoren.

XXV. Geschwülste 564

Serodiagnostik der Tumoren. Freund-Kaminersche Zellenreaktion. Meiostagminreaktion. Pfeiffersche Reaktion. Andere serologische Reaktionen. Einwirkung äußerer Agentien auf das Tumorwachstum. Erzeugung von Tumoren durch Injektion von gefärbten Fetten. Cohnheim-Ribbertsche Theorie. Endemisches Auftreten maligner Neubildungen. Transplantation von Neoplasmen von Menschen auf Tiere. Transplantation von Neoplasmen von Tier zu Tier. Komplexe Wachstumsbedingungen. Kultur normaler Gewebe in vitro. Kultur von Tumoren in vitro. Filtrierbares Sarkom-Virus. Heilserum gegen Krebs. Impfung mit abgeschwächtem Virus. Immunisierung durch normale Gewebsteile.

I. Vorlesung.

EINLEITUNG.

Hydrolytische Eiweißspaltung.

Einleitung.

Einem jeden, der unbefangenen Sinnes das geistige Streben und Ringen unserer Zeit betrachtet, muß sich die Empfindung aufdrängen, daß wir eine Periode mächtiger Bewegung miterleben, die, zum mindesten im Bereiche der Naturwissenschaften und ihrer praktischen Anwendung, innerhalb eines einzigen Jahres Fortschritte zeitigt, wie sie in früheren Kulturperioden kaum Dezennien hervorzubringen vermochten. Allerdings sind die Mitlebenden großer Epochen, da sie über den Verdrießlichkeiten und Rückschlagserscheinungen des Alltages vielfach den Blick für das Ganze verlieren, erfahrungsgemäß weniger geneigt, ihrer Zeit Gerechtigkeit angedeihen zu lassen, als die Nachlebenden.

Aus bescheidenen Anfängen hat sich die Biologie, die Lehre vom Leben, im Laufe des vorigen Jahrhunderts zu mächtiger Entfaltung durchgerungen. *Alexander von Humboldt* durfte sich noch berühmen, die Gesamtheit der naturwissenschaftlichen Kenntnisse seiner Zeit zu überblicken. *Johannes Müller*, der um die Mitte des vorigen Jahrhunderts auf der Höhe seines Wirkens stand, vermochte immerhin noch die Gesamtheit der biologischen Disziplinen zu beherrschen. Seine Schüler konnten dies nicht mehr. Hatte sich doch neben der Zoologie, der Anatomie und Botanik sowohl die Physiologie als auch die Pathologie, aus der Nebelsphäre naturphilosophischer Spekulationen an das Licht geleitet, zu einer selbständigen Wissenschaft entwickelt. *Karl Ludwig* und einige seiner Zeitgenossen konnten immerhin noch die gesamte Physiologie bemeistern. Heute lebt niemand mehr, der dies imstande wäre.

Wir können die Erscheinungen des Lebens, einer natürlichen Einteilung gemäß, in solche morphologischer, physikalischer und chemischer Natur sondern. So ist denn, neben den morphologischen Disziplinen, die Biophysik und die Biochemie jede für sich zu einer mächtigen Wissenschaft herangewachsen. Heute genügt ein Menschenleben längst nicht mehr, um eine derselben in ihrem vollen Umfange umfassen zu können, und die Notwendigkeit weiterer Spezialisierung macht sich gebieterisch geltend. Ich nenne Ihnen nur einige Schlagworte, wie z. B. allgemeine, vergleichende, Sinnes-, Nerven- und Elektrophysiologie, physikalische Chemie der Lebensvorgänge, Kolloidchemie, Pharmakologie, Immunitätslehre, Chemotherapie, Pflanzenchemie, pathologische Chemie usw., um Ihnen klar zu machen, wie das Mißverhältnis zwischen dem begrenzten menschlichen Aufnahmsvermögen und der unbegrenzt anwachsenden Materie immer wieder zu neuen, zum Teile rein künstlichen Abgrenzungen zwingt.

Eine ungeheure Vermehrung der literarischen Produktion geht mit dieser Entwicklung Hand in Hand. Ich vermag mich niemals eines Gefühles von Neid zu erwehren, wenn ich zum Beispiel Briefe von *Liebig*, *Wöhler* oder *Berzelius* lese und sehe, wie für diese Glücklichen jede wissenschaftliche Publikation ein Ereignis war. Mit welcher Liebe wurde alles, auch wenn es nur wissenschaftliche Kleinarbeit war, aufgenommen, mit welcher Freude wieder gelesen und überdacht. Wir laufen Gefahr, durch die Masse literarischer Produktion schließlich das naive Vergnügen am Neuen einzubüßen und der Neugierde verlustig zu werden, die jedes ursprüngliche Individuum, ob jung oder alt, dem Unbekanntem entgegenbringt und die schließlich die Seele jeder echten Naturforschung ist.

Und wenn heute in einem Fache, wie es die Biochemie ist, der Fachmann im Schweiße seines Angesichtes eben noch imstande ist, sich über die Literatur in ihren wichtigsten Erscheinungen einigermaßen zu orientieren, ist dies für den Fernerstehenden bereits längst ein Ding der Unmöglichkeit geworden.

So will ich denn den Versuch wagen, Ihnen in einer Folge zwangloser Vorlesungen über neuere Ergebnisse und Richtungslinien biochemischer Forschung zu berichten.

Die Lehre vom lebenden Eiweiß und die Darstellung kristallisierter Eiweißkörper.

Wenn ich also nunmehr daran gehe, Ihnen eine Anzahl der wichtigsten Probleme vorzuführen, welche die physiologisch-chemische Forschung gegenwärtig beschäftigen, und dabei versuchen will, die Ziele anzudeuten, denen sie voraussichtlich in nächster Zukunft zustreben dürfte, so ergibt es sich von selbst, daß ich zunächst auf die Frage der Eiweißkonstitution zu sprechen komme.

Noch liegt die Zeit nicht gar so weit hinter uns, wo das ungeheure Eiweißmolekül das Mysterium des Lebens in seiner Tiefe zu bergen und dem forschenden Menschenauge zu verhüllen schien, und wo die Lehre vom lebenden Eiweiß allgemeine Geltung besaß. Zwar war die Eiweißnatur der Blut- und Aleuronkristalle damals schon bekannt. Doch erst seitdem *Franz Hofmeister* im Jahre 1889 zuerst seine Methode der künstlichen Darstellung von Eieralbuminkristallen beschrieben und die Methode gelehrt hatte, um aus Lösungen typischer Proteinsubstanzen Eiweißkristalle herzustellen, — erst seitdem ist die Mystik aus dem Eiweißprobleme gewichen und die Lehre »vom lebenden Eiweiß« in sich zusammengebrochen. Daß wir dem Mysterium des Lebens seitdem um sehr vieles näher gekommen sind, wage ich nicht zu behaupten. Immerhin liegt ein Fortschritt darin, daß wir es nunmehr in der organisierten Zelle, nicht aber im Eiweißmoleküle selbst suchen und daß die Frage der Eiweißkonstitution aus einem physiologischen ein chemisches Problem geworden ist.

Heute hofft jeder Biochemiker, daß der Tag kommen wird, wo ein chemisches Formelbild den ganzen Wunderbau des Eiweißmoleküls bis in die kleinste Einzelheit getreu wiedergibt und jedem der vielen Hundert darin enthaltender Atome seinen Platz anweist, wenngleich ein jeder weiß, daß es keinem der heute Lebenden beschieden ist, diesen Tag zu schauen.

Wir wissen aber auch, daß der Anblick eines solchen Formelbildes keineswegs genügen würde, um das Geheimnis des Lebens unserem Auge zu entschleiern.

Wenn wir also auch weit davon entfernt sind, das Eiweißproblem derart zu überschätzen, wie es frühere Generationen zu tun pflegten, so sind wir uns doch darüber im klaren, daß es im Mittelpunkte biochemischer Forschung steht.

Ich will daher damit beginnen, einige der wichtigsten neueren Fortschritte auf diesem Gebiete kurz zu skizzieren.

Emil Fischers Estermethode.

Die Versuche, das Eiweißproblem dadurch zu vereinfachen, daß man Proteinsubstanzen durch die Einwirkung hydrolytischer Agentien in ihre Bruchstücke zerlegte, sind fast so alt, wie die physiologische Chemie selbst. Dieselben hatten auch bereits dazu geführt, eine Anzahl der Bestandteile, aus denen sich das Eiweißmolekül mosaikartig zusammensetzt, kennen zu lernen, als *Emil Fischer* daran ging, seine Meisterhand an dem Probleme der Eiweißhydrolyse zu erproben.

Die Erfolge, die *Emil Fischer* auf diesem Gebiete errungen hat, sind längst so sehr Gemeingut aller wissenschaftlich gebildeten Biologen geworden, daß ich mich in dieser Hinsicht kurz fassen kann.

Es mag genügen, Ihnen in Erinnerung zu bringen, daß *Emil Fischers* »Estermethode« auf dem Gedanken beruht, das durch Säurehydrolyse von Proteinsubstanzen entstehende Gemenge von Aminosäuren durch Salzsäure in alkoholischer Lösung zu verestern:

$$\begin{matrix} R.CH.NH_2 \\ COOH \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} R.CH.NH_2 \\ COO(C_2H_5) \end{matrix}$$

und die Ester durch fraktionierte Destillation im Vakuum voneinander zu trennen. Da zunächst die salzsauren Verbindungen der Ester $\begin{matrix} R.CH.NH_2.HCl \\ COO(C_2H_5) \end{matrix}$ entstehen, müssen die Ester selbst erst freigemacht und abgetrennt werden, was durch Zusatz von Natronlauge und Kaliumkarbonat und Ausschütteln mit Äther geschieht, bevor man an ihre Trennung durch Vakuumdestillation herangehen kann.

Wer sich über die Einzelheiten des Vorganges orientieren will, sei auf das Studium von Artikeln verwiesen, in denen *Abderhalden*[1]), *E. Fischers* langjähriger Mitarbeiter, seinen reichen Erfahrungsschatz auf diesem Gebiete niedergelegt hat.

Welchen Fortschritt die Estermethode bedeutet, wird vielleicht nur derjenige voll ermessen können, der sich noch selbst »im alten Stile« bemüht hat, Eiweißspaltungsprodukte zu isolieren, und

1) E. Abderhalden, Handb. d. Biochem. **1**, 347—396, 1908 und Handb. der biochem. Arbeitsmeth. **2**, 470—498 (1910).

Gelegenheit hatte, die gänzliche Unzulänglichkeit der älteren Methoden durch praktische Erfahrung kennen zu lernen.

Daß die Estermethode technisch unschwierig ist, soll nicht behauptet werden. Auch setzt sie Laboratoriumsmittel voraus, die durchaus nicht allenthalben zugänglich sind, insbesondere aber ist ihr Gelingen an eine vervollkommnete Technik der Vakuumdestillation bei sehr niedrigem Drucke gebunden. Mit Hilfe einer elektrisch betriebenen Gerykvakuumpumpe gelingt es, wenn die sich entwickelnden Dämpfe in den Vorlagen durch Kühlung mit fester Kohlensäure und Äther oder mit flüssiger Luft sogleich kondensiert werden, sehr schnell, den Druck auf einen Bruchteil eines Millimeters herabzudrücken[1]). *Krafft* und seine Schule haben gezeigt, daß eine Herabsetzung des Druckes von 15 Millimetern auf das sogenannte Kathodenvakuum bei manchen Verbindungen eine gewaltige Erniedrigung des Siedepunktes um etwa 70—100° bewirken kann. Was dies für so leicht zersetzliche Substanzen, wie es die Aminosäureester sind, zu bedeuten hat, liegt auf der Hand.

Mit Hilfe der Estermethode sind nicht alle Bestandteile des Eiweißmoleküles abtrennbar. Die Isolierung des Lysins und Arginins, des Glukosamins, der Diaminotrioxydodekansäure (s. u.) sowie vieler zyklischer Komplexe, wie des Tyrosins, Histidins, Oxyprolins und Tryptophans erfordert eine besondere Technik. Dieselbe ist jedoch gerade für manche dieser Verbindungen zu einem hohen Grade von Vollkommenheit gediehen. Es gilt dies insbesondere für die von *Kossel* und *Kutscher* vortrefflich ausgearbeiteten Methoden zur Trennung und Isolierung der Diaminosäuren[2]).

Es gibt wohl wenige Gebiete der biologischen Wissenschaften, wo sich die Fülle der im Laufe weniger Jahre geleisteten Arbeit in imposanterer Weise offenbart, als auf dem Gebiete der Eiweißhydrolyse. Bedenkt man, welche Summe mühevoller Arbeit jede einzelne derartige auf Ausbeute abzielende Analyse bedeutet, und überblickt man dann weiter die Tabellen, welche die Resultate zusammenfassen, sowie die langen Zahlenkolonnen, die sich auf die

1) E. Fischer und Harries, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 2158 (1902).

2) Vgl. d. Artikel von Steudel im Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 188 (1910).

Mehrzahl der bisher in größerer Menge zugänglichen Eiweißkörper beziehen, so bekommt man Respekt vor dem, was naturwissenschaftliche Arbeit in unserem vielgescholtenen Jahrhunderte fertig zu bringen vermag[1]).

Leistungsfähigkeit der Estermethode.

Fragen wir uns nunmehr, welche Grenzen der Leistungsfähigkeit der Estermethode vorläufig gesteckt sind.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Summe der bei einer Eiweißhydrolyse isolierten Spaltungsprodukte gegenüber dem Ausgangsmateriale stets ein Defizit aufweist, das bei vielen Analysen 50% und mehr ausmacht. *Skraup*[2]) hat sich nun die Frage vorgelegt, ob dieses Defizit im wesentlichen von der Existenz bisher unbekannter Eiweißspaltungsprodukte herrühre oder aber durch die Unvollkommenheit der angewandten Methoden bedingt sei. Es wurden daher die Rückstände, die bei der Ätherextraktion der Aminosäureester zurückgeblieben waren, immer wieder mit Salzsäure hydrolysiert und dem gleichen Veresterungs- und Abtrennungsverfahren unterworfen. So wurde aus Gelatine schließlich eine Ausbeute an Aminosäuren erzielt, die 66% des Ausgangsmateriales betrug. Indem nun *Skraup* die unvermeidlichen Verluste mit etwa 20% bewertete, gelangte er zu der Schlußfolgerung, daß das Vorhandensein erheblicher Mengen eines bisher ganz unbekannten Spaltungsproduktes der Gelatine sehr unwahrscheinlich sei.

Noch günstigere Resultate erzielten *Osborne und seine Mitarbeiter*[3]) kürzlich bei Verarbeitung des Zeïns, wobei sie sich bei der Veresterung des (von *Phelbs* und *Tillotson* herrührenden) Kunstgriffes bedienten, durch die alkoholische salzsaure Lösung

1) Vgl. die **Zusammenstellung der Resultate über quantitative Eiweißhydrolyse:** Abderhalden, Lehrb. der physiol. Chemie, 2. Aufl. 233—244. (1909). — Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 278 (1908). — Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. (1911). — Vgl. insbesondere auch die zahlreichen Arbeiten von Osborne und seinen Mitarbeitern in den letzten Jahrgängen des Americ. Journ. of Physiol. (über Hydrolyse von Pflanzenproteinen) sowie die Untersuchungen von Abderhalden und seinen Schülern über die Zusammensetzung und den Abbau der Seidenarten in den letzten Bänden der Zeitschr. für physiol. Chem.

2) Zd. H. Skraup und v. Biehler, Monatsh. f. Chem. **30**, 467 (1909).

3) Th. B. Osborne and D. B. Jones, Americ. Journ. of Physiol. **26**, 212, 305 (1910). — Th. B. Osborne and L. M. Lidde, ibid. **26**, 295 (1910).

der Aminosäuren einen Strom von Alkoholdampf zu leiten und Zinkchlorid als Katalysator hinzuzufügen. Die Ausbeute an Aminosäuren betrug in diesem Falle 80—85%. Zieht man die unvermeidlichen Verluste in Rechnung, so wird man zu der Schlußfolgerung kommen, daß auch hier für das Reich des Unbekannten wenig Raum übrig bleibt.

Besonders wertvoll ist ein Versuch, der kürzlich von ähnlichen Gesichtspunkten aus am Seidenfibroin ausgeführt worden ist, da es sich hier um einen Eiweißkörper von einfacherer Zusammensetzung handelt und da die Analyse von *Abderhalden* [1]) ausgeführt worden ist, sonach von demjenigen, der unter allen Zeitgenossen wohl die ausgedehntesten praktischen Erfahrungen auf diesem Gebiete besitzt. Der Stickstoffgehalt der einzelnen Fraktionen wurde direkt ermittelt. Als besonders heikle Operation erscheint hier das Infreiheitsetzen der Aminosäureester aus ihren salzsauren Verbindungen. Dabei hat *Abderhalden* neben Natronlauge festes Kaliumkarbonat angewandt und durch vorsichtigen Zusatz und kräftiges Schütteln dafür Sorge getragen, daß der Äther jedes Teilchen für sich umspüle und sofort den in Freiheit gesetzten Ester aufnehmen könne.

Hören wir nun, wie *Abderhalden* die Fehlerquellen des Verfahrens beurteilt:

»Bei Infreiheitsetzen der Ester wurden wechselnde Resultate erhalten ..... Ohne Zweifel liegt hier eine der wesentlichsten Fehlerquellen. Die Infreiheitsetzung der Ester erfordert Erfahrung und Übung. Bemerkt sei, daß die meisten von mir und von meinen Mitarbeitern veröffentlichten Arbeiten über vollständige Hydrolyse von Proteinen Resultate enthalten, die nach mehrfacher Wiederholung der ganzen Arbeit gewonnen worden sind. Oft ergeben sich ganz beträchtliche Unterschiede ..... Im Destillationsrückstande verbleibt noch eine ansehnliche Stickstoffmenge. Aus ihr läßt sich Serinanhydrid gewinnen ..... Bei der Fraktionierung der Ester und beim Eindampfen des Äthers sind die Verluste relativ groß. Man kann sie beträchtlich einschränken, indem man den von den Estern abdestillierten Äther mit wässeriger Salzsäure ausschüttelt und dann vom Äther ab-

1) E. Abderhalden, Z. f. physiol. Chem. **68**, 477 (1910).

trennt. Dampft man den salzsäurehaltigen Auszug ein, dann erhält man noch beträchtliche Mengen von Aminosäuren ..... Weitere Verluste entstehen bei der Trennung der einzelnen Fraktionen in ihre Bestandteile ..... Hier spielen Erfahrung und Übung eine große Rolle. Verluste sind jedoch nicht vermeidbar ..... Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß weder *E. Fischer* noch ich jemals behauptet haben, daß die mit Hilfe der Estermethode erhaltenen Werte Anspruch auf Exaktheit machen. Niemals war die Rede von einer quantitativen Bestimmungsmethode. Daß wir niemals daran gedacht haben, die von uns gegebenen Werte, die stets als Minimalwerte bezeichnet sind, als quantitative auszugeben, geht schon daraus hervor, daß wir immer, wenn es sich um quantitative Bestimmungen handelt, nur Tyrosin, Glutaminsäure und die Diaminosäuren in Betracht zogen. Höchstens das Glykokoll wurde in solchen Fällen noch mitbestimmt.«

Bei 3—5maliger Wiederholung des Bestimmungsvorganges erzielte *Abderhalden* beim Seidenfibroin keine höhere Ausbeute als 78%.

Modifikationen der Estermethode und des Hydrolyseverfahrens.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Technik der Estermethode zu verbessern, namentlich in bezug auf das Freimachen der Ester. So hat z. B. *Abderhalden*[1]) in der alkoholischen Lösung der Esterchlorhydrate das Chlor quantitativ bestimmt, die berechnete Menge in Alkohol gelösten metallischen Natriums hinzugefügt, das ausfallende Kochsalz abfiltriert und die Lösung der nunmehr freien Ester fraktioniert destilliert.

Levene[2]) wiederum empfiehlt, die Ester der Aminosäuren, statt mit Lauge und Kaliumkarbonat, mit trockenem Baryumoxyd und Ätzbarytlösung in Freiheit zu setzen, wobei sich insbesondere der Vorteil ergeben soll, daß man aus dem Destillationsrückstande das Serin in größeren Quantitäten als sonst direkt darstellen kann.

Schließlich wurde von *Pribam*[3]) in *Skraups* Laboratorium

1) E. Abderhalden und Rostoski, Z. f. physiol. Chem. **46**, 125 (1905).

2) P. A. Levene and D. D. van Slyke, Biochem. Z. **13**, 440 (1908). — P. A. Levene and C. L. Alsberg, Journ of biol. Chem. **2**, 127 (1906).

3) B. O. Pribram, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **118** IIb, (1909), Monatsh. f. Chem. **31**, 51 (1909).

trockenes Ammoniakgas mit gutem Erfolge zur Abscheidung der Aminosäuren aus ihren Chlorhydraten verwendet.

Man hat sich auch bemüht, die bei totaler Eiweißspaltung erzielten Ausbeuten durch Abänderung des Hydrolyseverfahrens zu verbessern. Am häufigsten kommt nach wie vor Salzsäure zur Verwendung; doch scheint auch die Schwefelsäure ebenso brauchbar zu sein. Jedenfalls hat sich die Angabe, daß die Hydrolyse mit Schwefelsäure viel weniger Glutaminsäure liefere, als jene mit Salzsäure, nicht bestätigt[1]). Der kürzlich in *Skraups* Laboratorium ausgeführte Versuch, die Hydrolyse, statt mit wässeriger, mit alkoholischer Salzsäure auszuführen, hat keinen besonderen Fortschritt gezeitigt[2]), ebensowenig wie der Versuch, das Kasein durch Methylierung mit Hilfe von Jodmethyl vor der Hydrolyse in alkohollösliche Form überzuführen[3]).

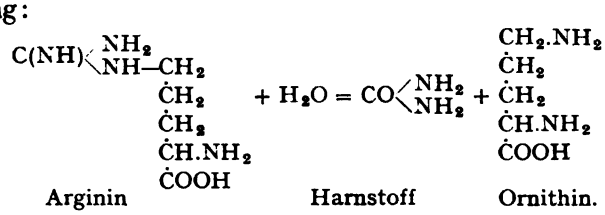
Einen wirklichen Fortschritt könnte dagegen der von französischen Autoren herrührende Vorschlag bedeuten, die Hydrolyse mit Fluorwasserstoffsäure auszuführen. Dabei soll die lästige Melaninbildung, die jedenfalls in erster Linie durch die Zerstörung des Glukosamins bedingt ist, ganz ausbleiben, ebenso wie auch die sekundäre Veränderung von Diaminosäuren u. dgl. und die Ausbeute an kristallisierbaren Substanzen größer sein, als bei Anwendung von Schwefel- oder Salzsäure. Das Verfahren ist nicht gerade bequem, da die Anwendung von Glasgefäßen ausgeschlossen ist. Es gelangte ein mit dickem Bleibleche überzogener Kupferkessel zur Verwendung, auf dem ein Bleidom mit aufgesetztem Bleikühler hermetisch schließend aufgesetzt war. Ob die Unbequemlichkeiten des Verfahrens wirklich durch erhebliche Vorteile aufgewogen werden, müssen erst weitere Untersuchungen lehren[4]).

Alkalihydrolyse.

Seit jeher war die Alkalihydrolyse ein Konkurrenzverfahren gegenüber der Säurehydrolyse. Schon in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts hatte *Schützenberger* Eiweißkörper mit

1) Zd. H. Skraup und W. Türk, Monatsh. f. Chem. **30**, 287 (1909).
2) M. Pfannl, Monatsh. f. Chemie **31**, 81 (1910).
3) Zd. H. Skraup, Krause und Böttcher, Monatsh. f. Chem. **30**, 447 (1909), **31**, 1035 (1910).
4) Hugounenq et Morel, Compt. rend. **146**, 1291 (1908); Journ. de Pharm. et de Chim. **28**, 486 (1908).

heißem Alkali unter Druck in systematischer Weise hydrolysiert, und seitdem hat es nicht an Versuchen in der gleichen Richtung gefehlt[1]). Es treten dabei zunächst die typischen Bruchstücke des Eiweißmoleküls auf, welche sodann bei längerer Einwirkung des Alkalis unter Desamidierung und Ammoniakentwicklung zur Bildung von Fettsäuren (von der Valeriansäure abwärts) führen können. Aus dem Cystin können Merkaptane entstehen; auch kann der Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff abgespalten werden. Einem Zerfalle des Arginins entstammt das Ornithin $CH_2(NH_2).CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH$ im Sinne der seinerzeit von *Schulze* und *Winterstein* entdeckten Spaltung:



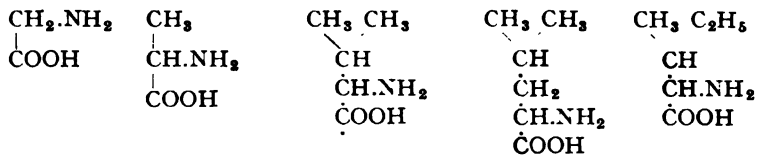
Arginin Harnstoff Ornithin.

Recht interessant ist eine Beobachtung *Kossels*, derzufolge eiweißartige Substanzen durch langdauernde Einwirkung von verdünntem Alkali razemisiert werden und nunmehr bei totaler Hydrolyse optisch inaktive Bruchstücke liefern können, wie z. B. das dl-Ornithin.[2])

Überblick über die Bruchstücke des Eiweißmoleküls.

Vergegenwärtigen wir uns nunmehr, welche zweifellos festgestellte Bruchstücke der Eiweißabbau bisher ergeben hat:[3])

Wir begegnen hier zunächst der Reihe der typischen aliphatischen Aminosäuren.



Glykokoll d-Alanin Valin (=d-Aminovaleriansäure) l-Leucin d-Isoleucin.

1) **Literatur:** Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 482 (1909); Skraup und Hummelberger, Monatsh. f. Chem. **30**, 125 (1909).

2) Kossel und Weiß, Z. f. physiol. Chem. **60**, 311 (1909).

3) Vergleich: E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem., 2. Aufl., 198 (1908).

Die Oxyaminosäuren sind durch das l-Serin $\begin{matrix}CH_2.OH\\ CH.NH_2\\ COOH\end{matrix}$ vertreten. Diesem verwandt ist das Cystein, das sich vom Serin durch Austausch eines O gegen ein S ableitet. Zwei derartige Komplexe sind in dem als Eiweißspaltungsprodukte allgemein verbreiteten Cystin $\begin{matrix}CH_2{-}S{-}S{-}CH_2\\ CH.NH_2 \quad CH.NH_2\\ COOH \quad COOH\end{matrix}$ enthalten.

Es folgen die Aminodikarbonsäuren:

l-Asparaginsäure $\begin{matrix}COOH\\ CH_2\\ CH.NH_2\\ COOH\end{matrix}$ und d-Glutaminsäure $\begin{matrix}COOH\\ CH_2\\ CH_2\\ CH.NH_2\\ COOH\end{matrix}$.

Weiter die Diaminosäuren d-Lysin $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\ CH_2\\ CH_2\\ CH_2\\ CH.NH_2\\ COOH\end{matrix}$ und

d-Arginin $C(NH)\begin{matrix}NH_2\\ NH{-}CH_2\\ CH_2\\ CH_2\\ CH.NH_2\\ COOH\end{matrix}$; schließlich das die Kohlehydratgruppe vertretende Glukosamin und die Reihe der zyklischen Eiweißspaltungsprodukte, wo wir dem Phenylalanin, Tyrosin, Prolin, Oxyprolin, Tryptophan und Histidin begegnen. Von allen diesen soll später ausführlich die Rede sein.

Isomere Leucine.

Es ist interessant, daß manche dieser Eiweißspaltungsprodukte der Aufmerksamkeit des Forschers so lange entgehen konnten, wie z. B. das erst vor kurzer Zeit von *Felix Ehrlich*[1]) in der Melassenschlempe entdeckte Isoleucin, das mit dem Leucin und Valin zusammen zu kristallieren pflegt. Das Problem der Trennung dieses Säuregemisches scheint auch heute noch nicht vollkommen gelöst zu sein. *Levene* und *van Slyke*[2]) empfehlen, die Trennung der Leucine vom Valin durch Fällung ihrer heißen ammoniakalischen Lösung mit Bleiazetat vorzunehmen und so-

1) F. Ehrlich, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1809 (1904) und F. Ehrlich und A. Wendel, Biochem. Z. **8**, 399 (1908).

2) P. A. Levene and D. van Slyke, Journ. of biol. Chem. **6**, 391 (1909).

dann die relative Menge der beiden isomeren Säuren aus dem Drehungsvermögen einer salzsauren Lösung ihres Gemisches zu schätzen. Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob nicht, neben den beiden bekannten Leucinen, auch noch ein drittes und zwar

normales Leucin $\begin{matrix}\dot{C}H_3\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H.NH_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$ im Eiweißmolekül enthalten sei,

weil im *Skraup*schen Laboratorium das Auftreten normaler

Kapronsäure $\begin{matrix}\dot{C}H_3\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$ bei Reduktion von Leucinfraktionen aus Eiweißkörpern mit Jodwasserstoffsäure, sowie die Bildung normaler Valeriansäure bei Oxydationsversuchen beobachtet worden war[1]).

Eiweißspaltungsprodukte von zweifelhafter Konstitution.

Außer den genannten wohlcharakterisierten Eiweißspaltungsprodukten sind noch zahlreiche andere Bruchstücke des Eiweißmoleküls beschrieben worden, die ihrer Konstitution und zum Teil auch ihrer Existenz nach zweifelhaft sind.

Am meisten Vertrauen unter denselben dürfte eine von *Emil Fischer* und *Abderhalden*[2]) aus dem Kasein gewonnene Substanz verdienen, die vorläufig als Diaminotrioxydodekansäure bezeichnet worden ist, sonach als eine Fettsäure mit 12 Kohlenstoffatomen, welche 2 Aminogruppen und drei Hydroxyle enthält.

$$C_{11}H_{23}.COOH \rightarrow C_{11}\begin{matrix}H_{18}\\ (OH)_3\\ (NH_2)_2\end{matrix}.COOH = C_{12}H_{26}N_2O_5.$$

Doch ist ihre Konstitution noch keineswegs sichergestellt. Die Substanz ist aus Mutterlaugen des Rohtyrosins durch Fällung mit Phosphorwolframsäure in nicht unbeträchtlicher Ausbeute isoliert worden. Sie kristalisiert in leichten Blättchen, die meist zu Rosetten oder kugeligen Aggregaten angeordnet sind, und gibt, wie so viele andere Aminosäuren, ein in kaltem Wasser schwer lösliches Kupfersalz.

1) F. Heckel, Monatsh. f. Chem. **29**, 15 (1908) und M. Samec, ibid. **29**, 55 (1908).

2) E. Fischer und E. Abderhalden, Z. f. physiol. Chem. **42**, 540 (1904).

Die Säure stimmt hinsichtlich ihrer Zusammensetzung mit einer zweibasischen Säure überein, die *Skraup*[1]) als Kaseinsäure $C_{12}H_{16}N_2O_5$ beschrieben hat; diese soll, ebenso wie die dreibasische Kaseansäure $C_9H_{16}N_2O_7$ ähnlich der Glutaminsäure aus salzsäuregesättigter wässeriger Lösung kristallisieren. Höchstwahrscheinlich ist die Diaminotrioxydodekansäure mit der Kaseinsäure identisch[2]).

Dazu gesellen sich einige Oxyaminosäuren problematischer Natur, die sich von der Bernsteinsäure und ihren Homologen ableiten, so von der Korksäure mit acht und von der Sebacinsäure mit zehn Kohlenstoffatomen. *Skraup* hat eine Oxyaminobernsteinsäure und eine Dioxydiaminokorksäure beschrieben, und *Wohlgemuth*[3]) glaubt aus den Rückständen der Esterdestillation nach Hydrolyse von Leberproteiden eine Oxyaminokorksäure und eine Oxydiaminosebacinsäure isoliert zu haben. Mehrere andere Produkte ähnlicher Art, welche *Skraup* beschrieben hatte, sind von ihm später als Gemenge gewöhnlicher Aminosäuren erkannt worden. Man ersieht daraus, welche technischen Schwierigkeiten derartige Substanzen, die in geringer Ausbeute erhältlich und schwer zu reinigen sind, selbst einem so vorzüglichen Chemiker, wie es der der Wissenschaft leider viel zu früh entrissene *Zdenko Skraup* war, zu bereiten vermögen, und man wird sich dementsprechend allen diesen Produkten gegenüber so lange skeptisch verhalten müssen, als der volle Beweis für ihre Existenz nicht erbracht ist.

Auch die Diaminoessigsäure, welche *Drechsel* seinerzeit bei der Eiweißhydrolyse gefunden zu haben meinte, ist ihrer Natur nach mehr als fraglich geworden[4]).

Wenngleich der Raum, den Eiweißspaltungsprodukte unbekannter Natur im Eiweißmolekül noch einnehmen können, wie

1) Zd. H. Skraup, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1596 (1904); Z. f. physiol. Chem. **42**, 274 (1904).

2) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 530 (1906).

3) J. Wohlgemuth, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 4362 (1904) und Z. f. physiol. Chem. **44**, 530 (1904).

4) Willstädter, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 378 (1902). Sörensen, Compt. Rend. des travaux du Labor. de Carlsberg **6**, 1 (1903); Chem. Centralbl. 1903 II, S. 35.

wir gesehen haben, kein sehr ausgedehnter sein kann, so ist es doch recht wahrscheinlich, daß noch genug des Interessanten darin zu finden ist und daß insbesondere auch Polyoxysäuren am Aufbaue des Eiweißmoleküles beteiligt sind. Die Methoden zum Studium derselben müssen allerdings erst ausgearbeitet werden.

Es ist einleuchtend, daß bei einem so schwierigen Problem, wie es die Trennung der hydrolytischen Eiweißspaltungsprodukte ist, unmöglich eine einzige Methode allen gegebenen Anforderungen genügen kann. Es ergab sich daher bald das Bedürfnis, neue Methoden zur Trennung und Charakterisierung der Aminosäuren zu schaffen und namentlich überall dort zur Anwendung zu bringen, wo die Estermethode nicht mehr zu genügen schien.

Synthese von Aminosäuren.

Aus dem Bedürfnisse, derartige Methoden zu schaffen, erwuchs aber wiederum die Notwendigkeit, alle Bruchstücke des Eiweißmoleküls auf dem Wege der synthetischen Darstellung bequem zugänglich zu machen; dieselbe hat eine Anzahl der besten Chemiker dazu geführt, ihre Kräfte in den Dienst dieses Problems zu stellen. Ohne auf dieses Kapitel hier näher eingehen zu wollen, mag es genügen, in aller Kürze einige Beispiele für die schönen Erfolge anzuführen, die bereits erzielt worden sind und die sich auch auf die hieher gehörigen Substanzen von komplizierterer Zusammensetzung beziehen. Ich erwähne die Synthese des Serins von *E. Fischer* und *Leuchs*[1]), diejenige des Lysins von *E. Fischer* und *Weigert*[2]), die Synthese des Isoleucins[3]) von *Brasch* und *Ernst Friedmann*; auch das Ornithin ist bereits synthetisch zugänglich[4]) geworden, ebenso wie auch das Cystin[5]). Von den zyklischen Produkten soll später die Rede sein.

1) E. Fischer und H. Leuchs, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 3787 (1902). H. Leuchs und W. Geiger, ibid. **39**, 2644 (1906).

2) E. Fischer und F. Weigert, Ber. d. d. chem. Ges. **35**, 3772 (1902), J. v. Braun, ibid. **42**, 839 (1909).

3) W. Brasch und E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **11**, 376 (1908).

4) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 454 (1901). S. P. L. Sörensen, Z. f. physiol. Chem. **44**, 448 (1905).

5) E. Erlenmeyer jun., Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 2720 (1903). E. Fischer und K. Raske, ibid. **41**, 893 (1908).

Spaltung razemischer Aminosäuren in ihre Komponenten.

Eine weitere Aufgabe erwuchs den Chemikern, in der Spaltung der bei der Synthese erhaltenen razemischen Substanzen in ihre optisch aktiven Komponenten. Die mannigfaltigsten Hilfsmittel sind in Anwendung gebracht worden, um dieses schwierige Problem zu lösen. So wurde razemisches Leucin durch Erhitzen mit konzentrierter Ameisensäure in die Formylverbindung übergeführt und diese durch fraktionierte Kristallisation des Brucinsalzes in die beiden Komponenten aufgelöst[1]). Auch die merkwürdige Auswahl, welche niedere pflanzliche Organismen zwischen isomeren Verbindungen zu treffen pflegen und die bewirkt, daß sie die eine Komponente zerstören und assimilieren, die andere jedoch verschmähen, hat hier eine Nutzanwendung gefunden, indem man Aminosäuren der Einwirkung des Schimmelpilzes (Penicillium glaucum) überließ oder aber, indem man sie bei Gegenwart von Zucker mit Hefe vergohr[2]).

Man hat sich nun in mannigfacher Weise bemüht die bei der Eiweißhydrolyse gewonnenen oder durch die Synthese zugänglich gemachten Aminosäuren durch Verkuppelung mit anderen Komplexen und durch chemische Eingriffe verschiedenster Natur derart zu verändern, daß sie nunmehr für die Trennung und Charakterisierung bequemere Eigenschaften darboten.

Additionsprodukte und Derivate der Aminosäuren.

Als besonders wertvoll erwies sich die Kuppelung mit Naphthalinsulfochlorid.

$$\begin{matrix}\mathrm{R.NH_2}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix} + \mathrm{C_{10}H_7.SO_2Cl} = \mathrm{HCl} + \begin{matrix}\mathrm{R.NH(SO_2.C_{10}H_7)},\\ \mathrm{COOH}\end{matrix}$$

die gegenwärtig bei der Trennung und Charakterisierung eine große Rolle spielt.

Eine Zukunft dürfte auch der Naphthylisocyanatmethode *Neubergs*[1]) beschieden sein. Dieselbe beruht darauf, daß das Naphthylisocyanat $CO.N(C_{10}H_7)$ mit Aminosäuren, Oxyaminosäuren, Diaminosäuren u. dgl. beim Stehen in alka-

1) E. Fischer und O. Warburg, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3997 (1906).

2) E. Ehrlich, Biochem. Z. **1**, 8 (1906).

3) C. Neuberg und A. Manasse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 2359 (1905). C. Neuberg und E. Rosenberg, Biochem. Z. **5**, 456 (1907).

lischer Lösung schon bei Zimmertemperatur sehr leicht unter Bildung der vom Harnstoffe sich ableitenden Naphylhydantoinsäuren reagiert:

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ COOH \end{matrix} + CO.N(C_{10}H_7) = CO \begin{matrix} NH.C_{10}H_7 \\ NH.R \\ COOH \end{matrix}.$$

Während z. B. das Glykokoll sehr leicht löslich ist, gelingt es, seine Verbindung mit Naphthylisocyanat als Barytsalz quantitativ zu fällen. Auch die Silber- und Kupfersalze der Naphthylisocyanat-Aminosäuren könnten für die analytische Praxis Bedeutung gewinnen. Die Aminosäuren lassen sich aus ihren Verbindungen mit Naphthylisocyanat durch Kochen mit Barytwasser regenerieren.

Auch die von *Lippich*[1]) studierten Uramidosäuren könnten bei der Trennung der Aminosäuren vielleicht gute Dienste leisten. Die letzteren reagieren mit Harnstoff beim Kochen mit Barytwasser unter Ammoniakentwicklung.

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} \!\!>\!\! CO = NH_3 + \begin{matrix} R.NH.CO.NH_2 \\ COOH \end{matrix}$$

unter Bildung von Uramidosäuren, die bei Gegenwart von Mineralsäuren leicht in Hydantoine übergehen:

$$\begin{matrix} R.NH.CO.NH_2 \\ COOH \end{matrix} = H_2O + \begin{matrix} R.NH.CO.NH \\ CO\_\_\_\_\_ \end{matrix}$$

Uramidosäure Hydantoin

Außerdem gibt es noch eine ganze Reihe von Eingriffen, welche für die Umgestaltung von Aminosäuren zum Zwecke ihrer Trennung in Betracht kommen können.

So die Darstellung der Amide von Aminosäuren, die durch Einwirkung von Ammoniak auf die Ester unschwer erfolgt[2]).

1) F. Lippich, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 2953 (1906); **41**, 2953, 2974 (1908).

2) E. Königs und B. Mylo, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 4427 (1909). P. Bergell und J. Feigl, Z. f. physiol. Chem. **54**, 258 (1907) und frühere Abhandlungen.

Weiters die Überführung von Aminosäuren in Karbaminosäuren nach *Siegfried*[1]):

$$\begin{matrix}\mathrm{R.NH_2}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix} + \mathrm{CO_2} = \mathrm{R}\begin{matrix}\diagup\mathrm{NH}\\ \diagdown\mathrm{COOH}\end{matrix}.$$
$$\mathrm{COOH}$$

Wird z. B. eine wässerige Lösung von Glykokoll unter Kühlung mit Kohlensäure gesättigt, sodann Kalkmilch zugegeben und mit Alkohol gefällt, so gelingt es, das Kalksalz der Glykokoll-Karbonsäure zu isolieren: $\begin{matrix}\mathrm{CH_2.NH.COO}\\ \mathrm{COO}\text{———}\mathrm{Ca}\end{matrix}$. Das entsprechende Barytsalz ist in Wasser schwer löslich, derart, daß es zur Abscheidung des Glykokolls dienen kann.

In ganz analoger Weise, wie die Addition der Kohlensäure CO_2, vermag sich die Addition des Schwefelkohlenstoffes CS_2 an Aminosäuren zu vollziehen:

$$\begin{matrix}\mathrm{R.NH_2}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix} + \mathrm{CS_2} = \mathrm{R.N}\begin{matrix}\diagup\mathrm{H}\\ \diagdown\mathrm{CSSH}\end{matrix}.$$
$$\mathrm{COOH}$$

Diese »Dithiokarbaminosäuren« sind kürzlich von *Siegfried* und *Weidenhaupt* dargestellt worden, und es hat sich gezeigt, daß die sauren Benzylester derselben $\begin{matrix}\mathrm{R.N}\diagup\mathrm{H}\\ \mathrm{CSS.[CH_2.C_6H_5]}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix}$ sehr schön kristallisierende, in Wasser fast unlösliche Verbindungen sind[2]).

Ich erwähne ferner das Vermögen der Aminosäuren, sich mit Chlordinitrobenzol zu paaren[3]).

$$\begin{matrix}\mathrm{CH_2.NH_2}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix} + \mathrm{C_6H_3}\begin{matrix}\diagup\mathrm{NO_2}\\ \diagdown\mathrm{NO_2}\\ \mathrm{Cl}\end{matrix} = \mathrm{HCl} + \begin{matrix}\mathrm{CH_2{-}NH{-}C_6H_3(NO_2)_2}\\ \mathrm{COOH}\end{matrix}.$$

Recht wichtig scheint mir ferner die Feststellung der Möglichkeit, Aminosäuren zu Aminoaldehyden bzw. zu Aldehyden niedrigerer Fettsäuren umzuwandeln. Der erst-

1) M. Siegfried, Z. f. physiol. Chem. **44**, 85 (1905). Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 397 (1906). H. Liebermann, Z. f. physiol. Chem. **58**, 84 (1908).

2) M. Siegfried und O. Weidenhaupt, Z. f. physiol. Chem. **70**, 152 (1910).

3) E. Abderhalden und P. Blumberg, Z. f. physiol. Chemie **65**, 318 (1910).

genannte Vorgang wird, wie *E. Fischer* einerseits[1]), *Neuberg*[2]) andererseits gefunden hat, durch Reduktion der Ester mit Natriumamalgam erzielt:

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} R.NH_2 \\ | \\ COH \end{matrix}.$$

Löst man andererseits α-Aminosäuren in Natronlauge und läßt Natriumhypochloritlösung in der Wärme einwirken, so kommt es nach *Langheld*[3]) zur Abspaltung von Kohlensäure und Ammoniak und zur Bildung des entsprechenden Aldehyds der nächst tieferen Reihe. So wird z. B. Alanin in Acetaldehyd, Asparaginsäure in den Halbaldehyd der Malonsäure übergeführt:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}H.NH_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix}; \qquad \begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H.NH_2 \\ \dot{C}OOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} COOH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OH \end{matrix}.$$

Interessanter Weise hat *Neuberg*[4]) einen Abbau ähnlicher Art durch die katalytische Einwirkung des Sonnenlichtes sowie auch des elektrischen Stromes erzielt:

$$\begin{matrix} CH_2.OH \\ \dot{C}H.NH_2 \\ \dot{C}OOH \\ \text{Serin} \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ COH \\ \text{Glykolaldehyd.} \end{matrix}$$

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß aliphatische Aminogruppen mit salpetriger Säure nach der Gleichung

$$R.NH_2 + HNO_2 = R.OH + H_2O + N_2$$

reagieren. *Donald van Slyke* hat diese Reaktion, welche schon früher einer Methode zur Bestimmung von Aminogruppen zugrunde gelegt worden war, (indem man den sich entwickelnden Stickstoff auffing und sein Volumen maß), neuerlich durchgearbeitet. Er läßt die Stickstoffentwicklung in einem Apparate

1) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1019 (1908).

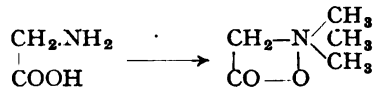
2) C. Neuberg, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 956 (1908). Neuberg und E. Kansky, Biochem. Z. **20**, 450 (1909).

3) A. Langheld, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 392 (1909).

4) C. Neuberg, Biochem. Z. **13**, 305 (1908); **17**, 270 (1909); **20**, 531 (1909).

vor sich gehen, welcher außer reinem Stickoxyd kein anderes Gas enthält. Nach Beendigung der Stickstoffentwickelung wird das Stickoxyd durch alkalisches Permanganat absorbiert und der reine Stickstoff gemessen. Es hat sich herausgestellt, daß die Umsetzung bei allen hier in Betracht kommenden Aminosäuren quantitativ verläuft, mit Ausnahme des Glykokolls und Cystins, welche außer Stickstoff eine geringe Menge eines anderen, durch Permanganat nicht absorbierbaren Gases entwickeln, daher zu hohe Werte geben[1]).

Schließlich möge noch der von *Engeland*[2]) im Marburger physiologischen Institute ausgeführte Versuch Erwähnung finden, die Aminogruppe der Aminosäuren durch Behandlung mit Jodmethyl maximal zu methylieren. Man gelangt so schließlich vom Glykokoll zum Betain,



und von den höheren Aminosäuren aus zu Homologen des letzteren, die durch ihre kristallisationsfähigen Aurate identifiziert werden können.

Grenzen des Eiweißproblems.

Sie sehen also, daß es nicht an gangbaren Wegen fehlt. Welche von denselben allerdings zu brauchbaren quantitativen Trennungsmethoden für die Bestimmung der einzelnen Aminosäuren führen werden, läßt sich heute noch nicht sagen. Tüchtigen analytischen Methodikern erschließt sich hier noch ein unabsehbares Arbeitsfeld.

Überblickt man die Summe der dank der Estermethode im Laufe eines einzigen Dezenniums errungenen Erfolge, so erscheint die Hoffnung gerechtfertigt, daß wir hier vor keinem unlösbaren Probleme stehen. Daß seine Lösung noch einen ungeheuren Aufwand an Arbeit erfordern wird, ist selbstverständlich. Doch zweifle ich nicht daran, daß die Biochemiker kommender Tage die zahlreichen Bestandteile des ungeheuren Eiweißmoleküls mit derselben Sicherheit trennen werden, wie etwa heute ein

1) D. D. van Slyke, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3170 (1910); **44**, 1684 (1911).

2) R. Engeland, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 2962 (1909).

Mineralchemiker eine komplizierte Gesteinsart in ihre Elemente aufzulösen vermag. Nur ist hier das Problem ein unvergleichlich verwickelteres, schon deswegen, weil es nicht genügt, festzustellen, wie viele Moleküle Leucin, Tyrosin, Arginin usw. sich zum Aufbau eines Eiweißmoleküls vereinigt haben, es vielmehr auf die Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Bruchstücke ankommt. Faßt man dann noch die sich ergebenden Isomeriemöglichkeiten ins Auge, so begreift man allerdings, wie die Natur mit einer beschränkten Anzahl von Bausteinen die anscheinend unendliche Mannigfaltigkeit der Proteinsubstanzen aufbauen konnte. Die Zahl der sich dabei ergebenden Möglichkeiten und Kombinationen wächst aber, wie eine einfache Überlegung lehrt, derart ins Ungemessene, daß der Blick sich in den schwindligen Tiefen der Unendlichkeit verliert. Die Hoffnung, dieses Chaos zu durchdringen und jemals bis auf den Grund der Erscheinungen zu tauchen, müßte entschwinden, wenn nicht die Geschichte der Naturwissenschaften immer und immer wieder die Lehre predigen würde, daß so manches, was einer Generation unmöglich geschienen hatte, einer späteren zur Wirklichkeit geworden ist.

Ultraspektroskopie.

Auch jetzt schon sehen wir in bezug auf das Eiweißproblem Möglichkeiten aufdämmern, von deren Existenz bis vor kurzem niemand eine Ahnung hatte. Es ist nicht ausgemacht, daß das Problem des Eiweißabbaues ausschließlich der chemisch-analytischen Arbeit zu lasten fallen werde. Vielleicht wird die Physik der Chemie zu Hilfe kommen, — geradeso wie damals, als die Entdeckung der Spektralanalyse Möglichkeiten geschaffen hat, an die vorher kein Chemiker zu denken wagte. Eine neue Art von Spektralanalyse ist im Werden begriffen, welche sich nicht an die zufälligen und willkürlichen Grenzen der sichtbaren Strahlen hält, sondern in den unvergleichlich ausgedehnteren Sphären jener Strahlen arbeitet, zu deren Aufnahme das menschliche Auge nicht mehr befähigt ist. Schon heute liegen Untersuchungen über die komplizierten und charakteristischen Absorptionsspektra vor, welche den für unser Auge farblosen Lösungen von Albuminen, Albumosen und Aminosäuren im Bereiche des Ultraviolett eigentümlich sind und zwar geradeso eigentümlich, wie etwa die Streifen im sichtbaren

Teile des Spektrums für eine grüne Chlorophylllösung[1]). Freilich bedarf es höchst kostspieliger Quarzapparate und photographischer Einrichtungen, um dergleichen beobachten zu können. Doch haben schon jetzt an einfachen chemischen Verbindungen ausgeführte Messungen der Wellenlängen im Bereiche solcher Ultraspektren interessante Beziehungen zur chemischen Konstitution ergeben, und es ist nicht schwer, vorauszusagen, daß diese Methode dereinst eine ganze Welt des Unbekannten erschließen und in der Chemie der Zukunft eine große Rolle spielen werde. Hoffen wir, daß sie auch dem Eiweißprobleme zustatten kommen wird.

1) Vgl. Ch. Dhéré, Recherches spectographiques sur l'absorption des rayons ultra-violets par les albuminoides, les protéides et leurs dérivés (Fribourg 1909) etc. Zentralbl. f. Physiol. **24**, 169 (1910). Vgl. auch C. R. Soc. de Biol. **61**, 454 (1906).

II. Vorlesung.

Oxydativer Abbau der Proteinstoffe. Eiweißfäulnis.

Sobald wir uns den Entwicklungsgang der Eiweißchemie in seinen einzelnen Phasen vergegenwärtigen, sehen wir neben den Versuchen einer hydrolytischen Spaltung der Proteinsubstanzen die Bemühungen einhergehen, einen Abbau auf oxydativem Wege zu erzielen. Wenn wir die aus den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts stammenden Bände der *Liebigschen* Annalen durchblättern, stoßen wir bereits auf Arbeiten über die Eiweißoxydation. Waren doch die Chemiker seit jeher gewöhnt, sich bei der Konstitutionsermittelung komplizierter Substanzen der Oxydationsmethoden als wichtiger Hilfsmittel zu bedienen.

Endprodukte der Eiweißoxydation.

Überblicken wir zunächst jene Endprodukte, welche bei sehr energischer Oxydation von Proteinsubstanzen bei saurer oder alkalischer Reaktion erhalten worden sind[1]). Wir begegnen hier vor allem neben typischen Aminosäuren einer Reihe niederer Fettsäuren, von der Essigsäure angefangen bis zur Kapronsäure, sowie den zugehörigen Aldehyden und Nitrilen. Die Deutung derselben bereitet uns keinerlei Schwierigkeiten; z. B.

$$\begin{array}{l}CH_3\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{array} \rightarrow \begin{array}{l}CH_3\\|\\CN\end{array} \rightarrow \begin{array}{l}CH_3\\|\\COH\end{array} \longrightarrow \begin{array}{l}CH_3\\|\\COOH\end{array};$$

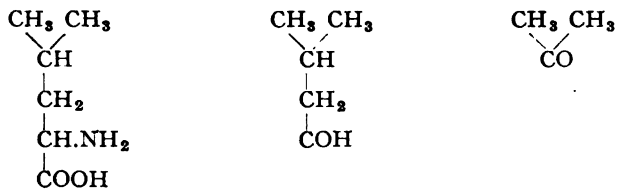
ebensowenig das Auftreten der unvermeidlichen Oxalsäure und der Bernsteinsäure. Die Bildung der Oxyglutar-

1) **Literatur:** O. v. Fürth, Biochem. Handlexikon **4**, 1. Hälfte, 207—210 (1910). Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 493—500 (1909). Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 52, 143 ff. (1911).

$$\text{säure}\ \begin{array}{l} COOH\ ^{1)} \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}HOH \\ \dot{C}OOH \end{array}$$

werden wir mit dem Abbau der Glutaminsäure in Zusammenhang bringen dürfen, diejenige der Benzoesäure und ihres Aldehydes mit dem Zerfalle des Phenylalanins.

Einer Erklärung bedarf dagegen die Bildung des Azetons, das neben Isovaleraldehyd bei der Oxydation von Gelatine mit Wasserstoffsuperoxyd[2]) bei Gegenwart von Ferrosalz auftritt. Offenbar stammen beide Produkte von dem Leucin her:



Leucin Isovaleraldehyd Azeton.

Nicht ohne weiteres verständlich ist der Befund von Azelain-

$$\text{säure}\ \begin{array}{l} COOH \\ | \\ (CH_2)_7 \\ | \\ COOH \end{array}$$

(einer der Bernsteinsäure homologen Säure mit neun Kohlenstoffatomen) unter den Oxydationsprodukten des Keratins[3]). Dieser Befund ist deswegen von besonderem Interesse, weil er auf die Existenz einer Verbindung, in der mindestens neun Kohlenstoffatome in unverzweigter Anordnung enthalten sind, im Eiweißmoleküle hinweist. Es sei hier an die von *E. Fischer* und *Abderhalden* vorläufig als Diaminotrioxydodekansäure bezeichnete Substanz, sowie an die Kasein- und Kaseansäure *Skraups* (s. o. S. 13) erinnert.

Auch das ziemlich reichliche Auftreten der Blausäure ist nicht ganz aufgeklärt. Es wäre ja sehr naheliegend, dieselbe von den $(CH.NH_2)$-Komplexen der Aminosäuren abzuleiten; doch ergibt sich hier die Schwierigkeit, daß Aders Plimmer[4])

1) Habermann und Ehrenfeld, Z. f. physiol. Chem. **35**, 231 (1902).

2) A. Orgler, Hofmeisters Beitr. **1**, 583 (1902). C. Neuberg und F. Blumenthal, ibid. **2**, 238 (1902).

3) Th. Lissizin, Z. f. physiol. Chem. **62**, 226 (1909).

4) R. H. Aders Plimmer, Journ. of Physiol. **31**, 65 (1909).

bei Behandlung des Gemenges hydrolytischer Eiweißspaltungsprodukte mit salpetriger Säure (wodurch ja eine Ausschaltung der NH_2-Gruppen erzielt wird) und nachfolgender Oxydation keine Abnahme der Bildung von Blausäure beobachten konnte.

Das Guanidin $C(NH)\langle^{NH_2}_{NH_2}$ stammt zweifellos aus dem Arginin $C(NH)\langle^{NH_2}_{NH-CH_2}$; die quantitative Bestimmung des-

$$\begin{array}{l} \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H.NH_2 \\ \dot{C}OOH \end{array}$$

selben in Form des schwerlöslichen Pikrates dürfte für die Ermittlung der in Eiweißkörpern enthaltenen Argininmengen Bedeutung gewinnen[1]).

Das Auftreten der Oxaminsäure $\begin{array}{l} CO.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ und des Oxamids $\begin{array}{l} CO.NH_2 \\ | \\ CO.NH_2 \end{array}$ unter den Endprodukten der Eiweißoxydation bietet ein besonderes Interesse.

Bekanntlich ist *Franz Hofmeister* auf Grund chemischer und physiologischer Erwägungen zu der für die weitere Entwicklung der Eiweißchemie außerordentlich wichtigen Annahme gelangt, daß die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül amidartig miteinander verbunden sind. Die tatsächliche Existenz derartiger Bindungen ist von *Emil Fischer* sichergestellt worden.

Amidartige Verkettung der Bestandteile des Eiweißmoleküls.

Hofmeister[2]) hat im Jahre 1902 diese Anschauung über den Aufbau des Eiweißmoleküles in einem Vortrage, den er in der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte hielt, formuliert, indem er für die Verkettung der Aminosäuren im Eiweißmolekül das Schema aufstellte:

$$\begin{array}{ccccccccc} \ldots & NH.CH.CO & - & NH.CH.CO & - & NH.CH.CO & - & NH.CH.CO & \ldots \\ & | & & | & & | & & | & \\ & C_4H_9 & & CH_2 & & CH_2 & & (CH_2)_3 & \\ & & & | & & | & & | & \\ & & & C_6H_4.OH & & COOH & & CH_2.NH_2 & \\ & \text{Leucin} & & \text{Tyrosin} & & \text{Asparaginsäure} & & \text{Lysin.} & \end{array}$$

Er hat weiterhin den Gedanken entwickelt, daß bei energischer

1) Zickgraf, Otori, Seemann, Z. f. physiol. Chem. **41**, 259 (1904); **43**, 86 (1904); **44**, 229 (1905).

2) F. Hofmeister, Verh. d. Ges. d. Naturforscher u. Ärzte. Allg. Teil. 1902. Ergebn. d. Physiol. **1**, I, 787—792 (1902).

Oxydation der Abbau einer solchen Kette in der Weise erfolgen dürfte, daß die Seitenketten der Verbrennung anheimfallen, und nur der letzte Kohlenstoff in Form eines Karboxyles an der Glycylkette hängen bleibt, schließlich aber auch unter Kohlensäureabspaltung verloren gehen kann:

$$\ldots\ \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{NH.CH.CO}} - \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{NH.CH.CO}} - \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{NH.CH.CO}} - \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{NH.CH.CO}}\ \ldots$$

und weiter:

$$\ldots\ NH.CH_2.CO - NH.CH_2.CO - NH.CH_2.CO - NH.CH_2.CO\ \ldots;$$

schließlich:

$$\ldots\ NH.CO.CO - NH.CO.CO - NH.CO.CO - NH.CO.CO\ \ldots$$

Es ist ersichtlich, daß ein solcher Komplex beim Zerfalle Oxalsäure, Oxaminsäure und Oxamid zu liefern vermag.

Jedoch auch das Auftreten des Oxalans oder Oxalursäureamides $\begin{matrix} CO\text{———}NH \\ | \qquad\qquad\quad \\ CO.NH_2\ NH_2 \end{matrix}\!\!>CO$ ist nach *Seemann*[1]) an der Hand desselben Schemas einer Erklärung zugänglich, wenn man sich ein Argininmolekül in derartiger Bindung denkt:

$$\ldots\ \underset{\displaystyle R}{\underset{|}{NH.CH.CO}} - \begin{matrix} NH \\ \nwarrow\!\!> C(NH) \\ NH \searrow \\ (CH_2)_3 \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{matrix}$$

Wenn nun das Arginin beim weiteren Verlaufe der Reaktion im Sinne seiner typischen Spaltung (in Harnstoff und Ornithin s. o. S. 10) an der durch die Pfeile angedeuteten Stelle zerfällt, wird aus ihm zusammen mit dem Nachbarmolekül der Kette der Komplex $NH_2.CO.CO.NH.CO.NH_2$ resultieren können. Neuere Beobachtungen *Kossels*[2]) über nitrierte Protamine scheinen mir mit der Annahme einer solchen Argininverkettung jedoch nicht recht vereinbar zu sein.

Leo Pollak[3]) hat in *Hofmeisters* Laboratorium ein Glycylglycin $NH_2.CH_2.CO–NH.CH_2.COOH$ der Oxydation unter-

1) Seemann, Z. f. physiol. Chem. **44**, 258 (1905).

2) A. Kossel und E. L. Kennaway, Z. f. physiol. Chemie **72**, 486 (1911).

3) L. Pollak, Hofmeisters Beitr. **7**, 17 (1905).

worfen und daraus der Erwartung gemäß Oxalylaminoessigsäure $\begin{matrix}CO.COOH\\|\\NH.CH_2.COOH\end{matrix}$ erhalten.

Der Genannte meint nun, daß diese Säure bei weiterer hydrolytischer Spaltung in Oxaminsäure $NH_2.CO.COOH$ und Essigsäure zerfalle, wozu jedoch zu bemerken ist, daß dabei ein Reduktionsvergang mit im Spiele sein müßte, da ja ein typischer Zerfall unter Wasseraufnahme zum Auftreten von Glykolsäure, nicht aber von Essigsäure führen müßte:

$$\begin{matrix}CO.COOH\\|\\NH.CH_2.COOH\\H.OH\end{matrix} = NH_2 + \begin{matrix}CH_2.COOH\\|\\OH\end{matrix}.$$

Peroxyprotsäuren.

Gerade für die Frage, in welcher Weise die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül miteinander verkettet sind, bietet auch die Untersuchung der intermediären Eiweißoxydationsprodukte ein gewisses Interesse. Es gilt dies insbesondere für die Peroxyprotsäuren *Malys*, welche auftreten, wenn man Eiweißkörper bei alkalischer Reaktion und Zimmertemperatur mit Permaganat so lange oxydiert, bis die Oxydation nicht mehr weiterschreitet. Die genauere Untersuchung der Oxydationsprodukte in *Hofmeisters* Laboratorium[1]) hatte gezeigt, daß *Malys* Peroxyprotsäure aus einem Gemenge von mindestens drei hochmolekularen Substanzen besteht, die durch fraktionierte Fällung mit Silbernitrat, Bleiessig und Quecksilberazetat voneinander getrennt werden können. Eine weitere Charakterisierung derselben erzielte ich seinerzeit auf dem Wege ihrer Veresterung. Die Peroxyprotsäuren lassen sich nämlich mit Salzsäure in absolut-alkoholischer Lösung unschwer verestern. Diese Ester sind überraschenderweise in Chloroform leicht löslich, trotzdem es sich zweifellos um hochmolekulare Substanzen von eiweißartigem Charakter handelt. Durch Verseifung konnten daraus die Peroxyprotsäuren in anscheinend unverändertem Zustande wieder gewonnen werden und bot die bei Proteinsubstanzen ganz ungewöhnliche Möglichkeit, dieselben

1) Bernert, Z. f. physiol. Chem. **26**, 272 (1898). Ehrmann, Inaug.-Dissert. Straßburg 1903. O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **6**, 296 (1905).

durch eine chloroformlösliche Form hindurch passieren zu lassen, einen wertvollen Behelf zu ihrer Reinigung.

Die Peroxyprotsäuren werden, wie erwähnt, von Permanganat bei niederer Temperatur nicht weiter angegriffen. Nun verlieren sie aber bei andauerndem Kochen mit Barytwasser die Gesamtmenge der (nahezu ein Drittel ihres Moleküls ausmachenden) darin enthaltenen Oxalsäuregruppen. Dabei entstehen amorphe Produkte, die »Desaminoprotsäuren«. Diese bieten dem Permanganat wieder neue Angriffspunkte dar, und die vorher zum Stocken gelangte Oxydation schreitet nunmehr wieder mit großer Lebhaftigkeit weiter. Ich gelangte so zu einer neuen Kategorie stark sauerer, sehr sauerstoffreicher Eiweißderivate, für die ich die Bezeichnung »Kyroprotsäuren« vorgeschlagen habe[1]). Dieselbe ist von dem griechischen Worte »κυρος«, der Kern, abgeleitet und soll andeuten, daß wir es hier mit einem besonders widerstandsfähigen Anteile des Eiweißmoleküls zu tun haben. Durch Fällung mit neutralem Bleiazetat konnten zwei derartige Produkte (A und B) voneinander getrennt werden.

Kyroprotsäuren.

Die Kyroprotsäuren A erwiesen sich als hochoxydierte Eiweißspaltungsprodukte; dieselben enthielten im Verhältnis zu ihrem Stickstoffgehalte etwa dreimal mehr Sauerstoff als das Ausgangsmaterial, welches aus Kasein bestanden hatte. Die weitgehende Oxydation bewirkt eine Lockerung innerhalb des Molekularverbandes des Eiweißmoleküls; dieselbe kommt in dem Umstande zum Ausdrucke, daß die Kyroprotsäuren viel leicht abspaltbaren »Säureamidstickstoff« enthalten, der nach vollzogener Hydrolyse in Form von Ammoniak auftritt. Auch ist, zum Unterschiede von nativen Eiweißkörpern, ein großer Teil des Stickstoffes durch salpetrige Säure abspaltbar. Bei der Hydrolyse wurde neben viel Oxalsäure und Ammoniak Leucin und Glutaminsäure aufgefunden, dagegen wurden basische Komplexe darin vermißt, was sich auch schon in dem Umstande geltend machte, daß Phosphorwolframsäure, das Universalfällungsmittel aller basischen Komplexe, nach vollzogener Hydrolyse in der verdünnten Lösung überhaupt keine Fällung bewirkte. Durch diese Feststellung erscheint die Auffassung widerlegt,

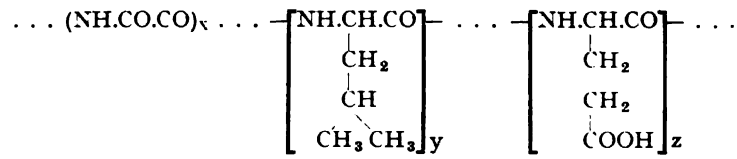
1) O. v. Fürth, l. c.

daß ein »basischer Kern« im Eiweißmolekül enthalten ist, insbesondere erwies sich aber die Annahme[1]) unhaltbar, daß die Biuretreaktion der Eiweißkörper an die Intaktheit des Argininkomplexes geknüpft sei. Denn die Kyroprotsäuren geben noch die Biuretreaktion, ohne Arginin zu enthalten.

Auch der seit altersher immer wieder auftauchenden Vorstellung, daß sich der Aufbau des Eiweißmoleküls gewissermaßen um einen resistenten, aus zyklischen Komplexen zusammengesetzten Kern gruppiere, waren meine Befunde nicht günstig, da ich nach Hydrolyse der Kyroprotsäure nicht einmal die leicht auffindbare (dem Phenylalanin entstammende) Benzoesäure nachzuweisen vermochte.

Fragen wir uns nunmehr, inwieweit die beim Studium der Kyroprotsäure vorläufig gesammelten Erfahrungen mit dem vorerwähntem einfachen Schema *Hofmeisters* über den oxydativen Abbau glycylglycinartiger Ketten übereinstimmen.

Vergegenwärtigen wir uns die Tatsache, daß die Kyroprotsäure bei der Hydrolyse zum mindesten Leucin, Glutaminsäure, Oxalsäure und Ammoniak liefert, so könnte das Schema



als allereinfachste Möglichkeit für den Aufbau der Kyroprotsäure diskutiert werden.

Da stößt man aber sogleich auf Widersprüche zwischen Postulat und experimenteller Beobachtung.

In der untersuchten Kyroprotsäure ergab sich eine annähernde Relation: Gesamtstickstoff: Säureamidstickstoff: Oxalsäure = 1 : $^1/_2$: $^1/_4$; demnach auf je ein Molekül Oxalsäure zwei Atome lockeren Stickstoffes, während obiges Schema nur für ein Atom Platz hat.

Auch vermögen wir kaum an der Hand des Schemas zu begreifen, wieso auf je ein N etwa 3 O in der Kyroprotsäure Platz finden sollen, was der tatsächlichen Beobachtung entspricht.

---

1) G. Zickgraf, Z. f. physiol. Chem. **41**, 259 (1904).

Diese Andeutungen mögen genügen, um Ihnen zu zeigen, daß das eingehende Studium derartiger hochoxydierter Eiweißderivate namentlich für die Frage fruchtbar sein könnte, ob das *Hofmeister-Fischersche* Schema des Eiweißaufbaues allen Beobachtungstatsachen genügt, oder ob man etwa zu komplizierteren Annahmen verzweigter Ketten mit glycylglycinartigen Bindungen und weiteren Ringschlüssen greifen müsse.

Um derartige Untersuchungen erfolgreich durchführen zu können, müßte man sich zunächst an der Hand einer Reihe synthetischer Polypeptide eingehend darüber orientieren, wie sich derartige Verbindungen bei der Oxydation und darauffolgenden Hydrolyse, sowie etwa auch bei der Einwirkung salpetriger Säure tatsächlich verhalten. Die wenigen Versuche, die über das Verhalten des Glycylglycins, sowie der sogenannten *Curtiusschen* Base in dieser Hinsicht vorliegen[1]), gewähren keine ausreichende Orientierung.

An der Hand der so gesammelten Erfahrungen könnte man dann erfolgreich an die Frage herantreten, ob sich Eiweißkörper bei der Oxydation wirklich so oder wesentlich anders verhalten wie synthetisch hergestellte unverzweigte Ketten von Aminosäuren, die einfach in glycylglycinartiger Bindung aneinandergereiht sind.

Man müßte die Kyroprotsäure, welche Bezeichnung nicht ein bestimmtes chemisches Individuum, sondern einen Sammelbegriff (etwa wie »Albumose«), andeuten soll, in größerem Umfange darstellen und unter Anwendung der vervollkommneten Technik insbesondere der Estermethode, hydrolysieren.

Die wesentlichste Ursache, weshalb der oxydative Eiweißabbau mit den Fortschritten der Eiweißhydrolyse nicht Schritt zu halten vermag, liegt eben in der rein technischen Schwierigkeit der Materialbeschaffung. Ich erinnere mich zum Beispiele, daß ich nach Permanganatoxydation von etwa 5 Kilo Kasein 11 Kilo eines Bleiniederschlages von Peroxyprotsäure mit Schwefelwasserstoff zu zerlegen hatte. Bei Verarbeitung von 20 Kilo Kasein reichten die Laboratoriumshilfsmittel nicht mehr aus, und ich war genötigt, die Hülfe eine Fabrik in Anspruch zu

1) L. Pollak, l. c. Schwarzschild, Hofmeisters Beitr. 4, 155 (1904).

nehmen, die mir schließlich 800 g rohe Peroxyprotsäure als Ausbeute lieferte.

Die technischen Schwierigkeiten auf diesem Gebiete sind also sicherlich sehr groß, aber keineswegs unüberwindlich, und ich zweifle nicht daran, daß dieser Weg, dem Probleme der Eiweißkonstitution näher zu kommen, früher oder später in konsequenter Weise beschritten werden wird.

Desamino-proteine.

Anschließend möchte ich eine Bemerkung über die Desaminoproteine anfügen. Es sind dies jene Produkte, die bei Einwirkung salpetriger Säure auf Eiweißkörper entstehen[1]). Bekanntlich reagiert die Aminogruppe mit salpetriger Säure im allgemeinen nach der Gleichung:

$$R.NH_2 + HNO_2 = R.OH + N_2 + H_2O,$$

indem der Stickstoff in Gasform entweicht und eine Hydroxylgruppe an Stelle der Aminogruppe tritt. Die Einwirkung der salpetrigen Säure bietet uns also ein bequemes Mittel, um zu erkennen, ein wie großer Anteil des Eiweißstickstoffes sich in Form freier Aminogruppen vorfindet. Im Sinne der Hofmeister-*Fischerschen* Annahme wäre nun von vornherein zu erwarten, daß jene Stickstoffatome, die nach vollzogener Hydrolyse in Form von Karboxylen benachbarten Aminogruppen auftreten,

$$\ldots\text{–NH.CH.CO} \qquad \text{NH.CH.CO–}\ldots$$
$$\qquad\quad \vert \qquad\qquad\quad \vert$$
$$\qquad\quad R \qquad\qquad\quad R \qquad ,$$

von salpetriger Säure nicht angegriffen werden, da sie ja im Eiweißmoleküle nicht als NH_2-Gruppen, vielmehr als Imide vorhanden sind. Dagegen mußte man erwarten, daß z. B. ein im Eiweiß enthaltener Lysinkomplex angegriffen werde:

$$\begin{array}{l} \ldots\text{–NH.CH.CO–}\ldots \\ \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2.NH_2 \end{array} \quad \ldots\text{–NH.CH.CO–} \qquad \begin{array}{l} \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2 \\ \quad \dot{C}H_2.OH \end{array} ,$$

woraus nach vollzogener Hydrolyse die Verbindung $CH_2(OH)$–CH_2–CH_2–CH_2–$CH(NH_2)$–COOH, also Oxyaminokapronsäure, resultieren müßte. Der Versuch bestätigt die Erwartung, insoferne die bei Einwirkung salpetriger Säure auf Eiweißkörper

1) **Literatur:** Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 441—444 (1909).

entstehenden gelb gefärbten Körper von saurem Charakter, die sogenannten Desaminoproteine, noch die Hauptmenge des Eiweißstickstoffes enthalten und bei der Hydrolyse die Mehrzahl der gewöhnlichen Monoaminosäuren liefern. Dagegen werden nach den Befunden *Skraups* und seiner Schüler[1]) die Diaminosäuren, insbesondere aber das Lysin, ganz oder teilweise vermißt. Dementsprechend zeigt sich auch bei der quantitativen Aufteilung des Stickstoffes ein Defizit an »basischem Stickstoff«, während »Monoamino-N« und der lockere »Säureamid-N« intakt erscheinen. Letzteres ist bemerkenswert, weil es beweist, daß der von der salpetrigen Säure angegriffene Stickstoff nicht etwa in Form endständiger $-CO.NH_2$-Gruppen vorhanden ist[2]).

Bei Hydrolyse des Desaminoglutins erhielt *Skraup* statt der erwarteten Oxyaminokapronsäure eine Oxyaminovaleriansäure, welche aber offenbar nicht dem Lysin entstammt, sondern dem (beim Zerfalle des Arginins auftretenden) Ornithin $CH(NH_2)–CH_2–CH_2–CH(NH_2)–COOH$.

Auch bei der Einwirkung von Bromlauge auf Eiweißkörper wird der Argininkomplex anscheinend schnell angegriffen[3]).

Die Vorstellung, daß dem Lysin und Arginin eine besonders »exponierte Stellung« im Eiweißmolekül zukomme, ist nicht berechtigt. Die Annahme, daß diese Bestandteile durch den Besitz einer schon im Verbande des Proteins freien NH_2-Gruppe ausgezeichnet sind, dürfte meines Erachtens genügen, um ihre leichte Angreifbarkeit verständlich zu machen.

Ich habe den Eindruck, daß eine systematische Kombination der Oxydationsmethoden mit der Einwirkung der salpetrigen Säure dem Eiweißprobleme sehr förderlich sein könnte.

Ich wende mich nunmehr einer anderen Seite des Eiweiß- Eiweißfäulnis.
problems zu: Der Lehre von der Eiweißfäulnis.

Ebenso wie durch die Wirkung hydrolytischer und oxydativer Agentien gelingt es bekanntlich auch durch die Wirkung

1) Zd. H. Skraup, Monatsh. f. Chemie **28**, 447 (1907). H. Lampel, ibid. **28**, 625 (1907). W. Traxl, ibid. **29**, 59 (1908). Österreichische Chemikerzeitung **11**, 91 (1908).

1) S. J. Levites, Biochem. Z. **20**, 228 (1908). Z. f. physiol. Chem. **43**, 202 (1904).

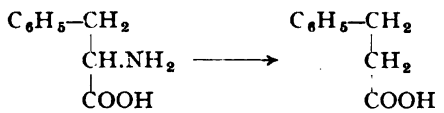
3) Zd. H. Skraup und R. Witt, Monatsh. f. Chem. **28**, 605 (1907).

von Mikroorganismen, das Eiweißmolekül in eine große Anzahl von Bruchstücken zu zerlegen. Es ist allmählich gelungen, in den Wust verwirrender Einzelbeobachtungen, welche die Eiweißfäulnis betreffen, einige Ordnung zu bringen und ich werde versuchen, Ihnen das Wesentlichste, was über diesen Gegenstand bekannt ist, in aller Kürze mitzuteilen.

Bei der Eiweißfäulnis kommt es zunächst zu einer hydrolytischen Proteinspaltung, bei der jedoch die einzelnen Bruchstücke alsbald sekundären Veränderungen anheimfallen, und zwar handelt es sich teils um eine mit reduktiven Vorgängen einhergehende Desamidierung, teils um einen oxydativen Abbau, teils endlich um eine Abspaltung von Kohlensäure aus Karboxylgruppen[1]).

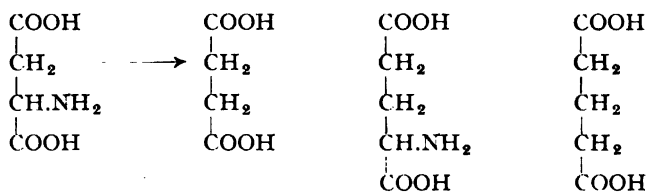
Reduktion und Desamidierung.

Um eine mit reduktiven Vorgängen einhergehende Desamidierung handelt es sich beispielsweise, wenn Phenylalanin zu Phenylpropionsäure umgeformt wird:



Eine typische hydrolytische Desamidierung würde zum Ersatze der Amino-Gruppe durch ein Hydroxyl führen: $R.NH_2 + H.OH = R.OH + NH_3$; es muß daher noch eine Reduktion mitspielen, um das Hydroxyl zu beseitigen.

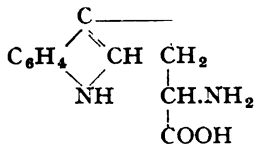
Das gleiche Schema gilt für den Übergang von Asparagin- und Glutaminsäure in Bernsteinsäure, bzw. Glutarsäure, sowie auch für die Umwandlung von Tryptophan in Indolpropionsäure, von Histidin (Imidazolylalanin) in Imidazolylpropionsäure[2])



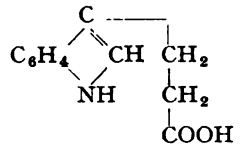
Asparaginsäure Bernsteinsäure Glutaminsäure Glutarsäure

1) **Literatur:** Ellinger, Ergebn. d. Physiol. **16**, 29 (1907). Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 483—489 und 796—801 (1909).

2) Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **65**, 504 (1910).

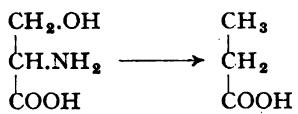


Tryptophan



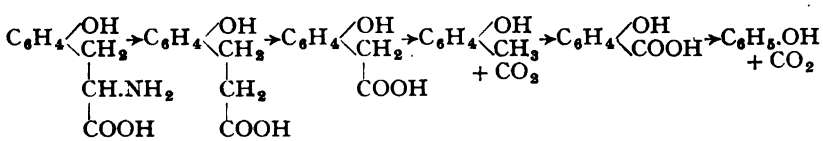
Indolpropionsäure.

Um einen typischen reduktiven Vorgang handelt es sich ferner auch bei der von *Brasch* beobachteten Umwandlung des Serins in Propionsäure:



Als weitere Phase kann sich nun an diesen Desamidierungsvorgang ein oxydativer Abbau anschließen, der zu einer Verkürzung der aliphatischen Ketten führt. So hat z. B. *Baumann* seinerzeit für den Abbau des Tyrosins bis zum Phenol nachstehendes Schema aufgestellt:

Oxydativer Abbau der Aminosäuren.



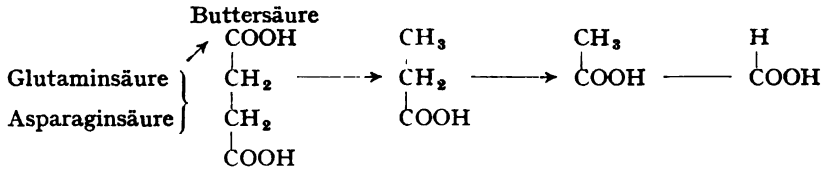
Tyrosin — Oxyphenylpropionsäure — Oxyphenylessigsäure — Kresol — Oxybenzoesäure — Phenol.

Es sind nun allerdings berechtigte Zweifel geltend gemacht worden[1]), ob der Prozeß wirklich ganz so, wie es dieses Schema angibt, verlaufe. Die Oxybenzoesäure ist bisher nicht unter den Fäulnisprodukten aufgefunden worden; auch wird man sich fragen, ob eine so ausgesprochen bakterizide Substanz, wie es das Kresol ist, wirklich noch weiter von Bakterien angegriffen werden könne.

Daß aber oxydative Prozesse ähnlicher Art bei der Fäulnis sich wirklich abspielen könnten, geht mit Sicherheit aus zahlreichen neueren, insbesondere von *Carl Neuberg* und seinen Mitarbeitern herrührenden Untersuchungen hervor, die isolierte Aminosäuren der Fäulnis unterworfen haben. Wir entnehmen

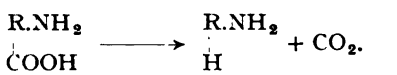
1) A. Ellinger, Ergebn. d. Physiol. **6**, 45 (1907).

aus diesen und anderen Arbeiten[1]), daß z. B. der Abbau der Asparaginsäure und Glutaminsäure ungefähr in folgender Art verlaufen kann:

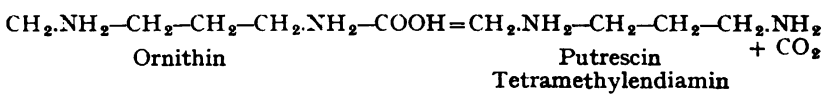


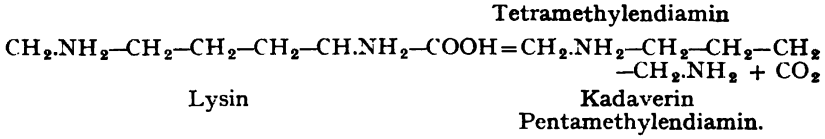
Bildung von Aminen aus Aminosäuren.

Eine weitere für die Fäulnisvorgänge durchaus charakteristische Art, in der Aminosäuren weiter verändert werden, ist die Abspaltung von Kohlensäure aus ihrem Karboxyle unter Bildung von Aminen:



Wir verdanken die Erkenntnis dieses Vorganges einer wichtigen Entdeckung *Ellingers*[2]), welcher den Zusammenhang zweier längst bekannter Fäulnisbasen, des Putrescins und des Kadaverins mit dem Ornithin bezw. Lysin aufgeklärt hat:



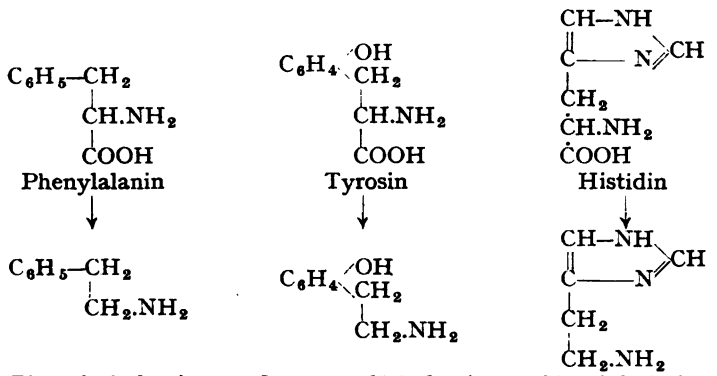


Man hat seitdem eine Reihe ähnlicher Vorgänge kennen gelernt, so den Übergang von Phenylalanin in Phenyläthylamin, von Tyrosin in Oxyphenyläthylamin und, nach einer neuen Entdeckung *Ackermanns*[3]), den Übergang von Histidin in Imidazolyläthylamin:

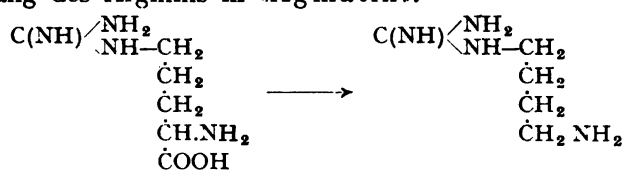
1) W. Brasch und C. Neuberg, Biochem. Z. **13**, 299 (1908). W. Brasch, ibid. **18**, 380 (1909). C. Neuberg und C. Cappezuoli, ibid. **18**, 424 (1908). C. Neuberg, ibid. **18**, 431 (1909). L. Borchhardt, Z. f. physiol. Chem. **59**, 96 (1909). P. Newiasky, Arch. f. Hygiene **66**, 209.

2) A. Ellinger, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 3183 (1899); **32**, 3543 (1900). Z. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900).

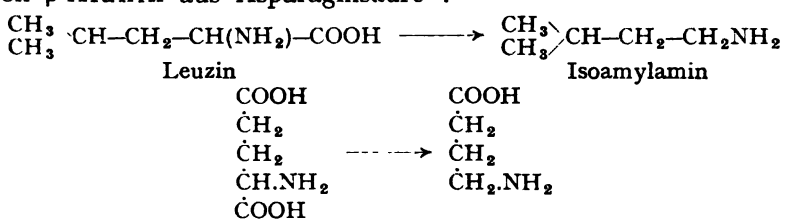
3) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **65**, 504 (1910).



Hierher gehört ferner der von *Kossel*[1]) kürzlich entdeckte Übergang des Arginins in »Agmatin«:



sowie auch die Bildung von Isobutylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\!-\!CH_2NH_2$ aus Aminoisovaleriansäure[2]), von Isoamylamin aus dem Leucin[3]), von γ-Aminobuttersäure aus der Glutaminsäure[4]), von β-Alanin aus Asparaginsäure[5]:



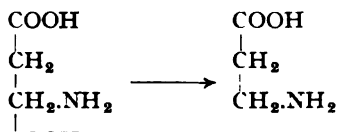
1) A. Kossel, Z. f. physiol. Chem. **66**, 257 (1910). Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie, 17. Mai 1910. Vgl. auch: Synthese des Agmatin, Z. f. physiol. Chem. **68**, 170 (1910).

2) C. Neuberg und Karczag, Biochem. Z. **18**, 434 (1909).

3) Rosenheim, Journ. of Physiol. **38**, 337 (1909). Barger und Walpole, ibid. 343 (1909).

4) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **69**, 273 (1910). D. Ackermann und Fr. Kutscher, Z. f. physiol. Chemie **69**, 266 (1910).

5) D. Ackermann, Z. f. Biol. **56**, 87 (1911).



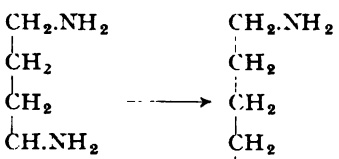
Asparaginsäure β-Alanin.

Beachtenswert ist endlich die von *Barger*[1]) geäußerte Vermutung, derzufolge die von *Ackermann* unter dem Namen Putrin beschriebene Fäulnisbase durch Kohlensäureabspaltung aus dem unter dem Namen Diaminotrioxydodekansäure bekannten Eiweißbausteine (s. o. S. 12) entstanden sein dürfte:

Diaminotrioxydodekansäure Putrin.

δ-Aminovaleriansäure und ε-Aminokapronsäure.

Einem Spaltungsvorgange besonderer Art verdankt die δ-Aminovaleriansäure ihre Entstehung. Dieselbe ist zuerst von *E.* und *H. Salkowski* in gefaulten Eiweißsubstanzen aufgefunden und später von *Ackermann*[2]) mit dem von ihm aus gefaultem Pankreas erhaltenen »Putridin« identifiziert worden. Man hat daran gedacht, daß diese Verbindung durch Aufspaltung des Ringes der α-Pyrrolidinkarbonsäure entstanden sein könnte. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß sie dem Ornithin, also in letzter Linie dem Arginin entstamme, aus dem sie *Ackermann* auch darstellen konnte, wenn er dasselbe bei Gegenwart von Zucker und Pepton faulen ließ:



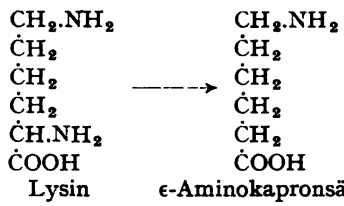
Ornithin δ-Aminovaleriansäure.

In dem von *Brieger* neben zahlreichen anderen »Ptomainen« beschriebenen Mydotoxin glaubt *Ackermann* eine ε-Aminokapronsäure zu erkennen, welche sich vom Lysin in ganz analoger Weise ableitet:

---

1) G. Barger, Z. f. physiol. Chem. **61**, 188 (1909).

2) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **56**, 305 (1909); **60**, 482 (1909); **69**, 273 (1910).



Lysin ε-Aminokapronsäure.

Von der Umwandlung des Tryptophans in Indol und Skatol wird bei anderer Gelegenheit die Rede sein.

Amine.

Auch einfache Amine sind bei bakterieller Spaltung von Eiweißkörpern gefunden worden. So das Methylamin $CH_3.NH_2$, das Dimethylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!NH$ und das Trimethylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!N$, welche Substanzen *Emmerling*[1]) bei der Zersetzung der Gelatine durch den Bacillus fluorescens liquefaciens, sowie bei derjenigen des Fibrins durch Streptokokken angetroffen hat. *Ackermann* und *Schütze*[2]) betrachten sicherlich mit Recht das Lezithin und Cholin als Muttersubstanzen des in Prodigiosuskulturen auftretenden Trimethylamins, da sie die Base auf reinem Eiweißnährboden überhaupt nicht zu erzeugen vermochten und die Ausbeute daran durch Zusatz obiger Substanzen erheblich steigern konnten.

Außer diesen wohlcharakteristischen Produkten sind noch sehr zahlreiche basische Fäulnisprodukte unbekannter Konstitution beschrieben worden, welche unter den antiquierten Sammelbegriff der »Ptomaine« fallen[3]). Namentlich im Marburger physiologischen Institute, wo die Technik der Basentrennung dank den Bemühungen *Kutschers*, *Steudels* und *Ackermanns* zu einem sehr hohen Grade von Vollkommenheit gediehen ist, sind zahlreiche derartige Produkte aufgefunden worden. Die genaue Charakteristik derselben ist, trotzdem es sich meist um gut kristallisierende Substanzen handelt, durch die geringe Menge, in der sie zugänglich sind, hochgradig erschwert.

Fäulnisbasen von unbekannter Konstitution.

1) Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1863 (1897). Emmerling und Reiser, ibid. **35**, 701 (1902).

2) D. Ackermann und H. Schütze (Physiol. Inst. Würzburg), Arch. f. Hygiene **73**, 145 (1910).

3) **Literatur:** Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 483—489, 796—801. (1910). Ackermann, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 1001—1043 (1910).

Um nur einige Beispiele aus der älteren und neueren Literatur zu nennen, erwähne ich das Neuridin *Briegers*, welches, ebenso wie das Saprin desselben Autors und das Gerontin von *Grandis* vielleicht mit dem Kadaverin identisch ist[1]).

Interessant ist eine aus faulenden Octopusmuskeln dargestellte Base $C_8H_{11}N$, welche bei der Oxydation Nikotinsäure, d. i. Pyridinkarbonsäure liefert und damit ihre Zugehörigkeit zur Pyridinreihe offenbart[2]).

Eine von *Ackermann* aus faulem Pankreasgewebe gewonnene Base, das Viridinin $C_8H_{12}N_2O_3$, ist durch die intensiv grüne Färbung ihres Chlorides ausgezeichnet und wird von Goldchlorid in Form schwarzgrüner oder schwarzgelber Kristallblätter gefällt[3]). Daneben wurde eine neue Base, das Marcitin $C_8H_{19}N_3$, angetroffen.

Man ist nicht ohne weiteres berechtigt, jede Fäulnisbase als Eiweißderivat anzusehen. Können ja doch, wenn wir z. B. Pankreasgewebe oder Hefe faulen lassen, auch andere Gewebsbestandteile, insbesondere die Nukleinsäuren und die sogenannten »Extraktivstoffe«, an der Bildung basischer Produkte beteiligt sein.

Das physiologische Interesse, welches das Studium der Vorgänge der Eiweißfäulnis bietet, und das groß genug war, um Biochemiker vom Range *Baumanns* und *Nenckis* zu veranlassen, einen nicht unerheblichen Teil ihrer Lebensarbeit diesem Probleme zu widmen, wird noch durch den Umstand erhöht, daß, wie *Ellinger*[4]) betont hat, eine Reihe von Analogien zwischen den Vorgängen des intermediären Stoffwechsels und der Eiweißfäulnis bestehen, welche die Hoffnung rechtfertigen, daß das Studium der letzteren auch die Stoffwechsellehre mit neuen Gesichtspunkten bereichern werde.

Toxizität der Eiweißfäulnisprodukte.

Man ist früher an die Untersuchung der Fäulnisprodukte in der Hoffnung herangegangen, die Giftstoffe, mit denen pathogene Bazillen den Organismus überschwemmen, in Form kristallisierbarer Verbindungen fassen und chemisch charakteri-

1) D. Ackermann, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 1027 (1910).
2) Oechsner de Coninck, Compt. rend. **106**, 858, 1605 (1888).
3) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **57**, 28 (1908).
4) A. Ellinger, Ergebn. d. Physiol. **6**, 56 (1907).

sieren zu können. Diese Hoffnungen haben sich nur in sehr geringem Maße verwirklicht, und die Rolle, die derartigen »Ptomainen« bisher in der Entwicklung der Pathologie beschieden war, ist keine sonderlich imposante. Man hat sich mit einer gewissen Resignation damit abgefunden, daß die wichtigsten Stoffwechselprodukte pathogener Mikroorganismen, wie z. B. das Diphtherietoxin und das Tetanustoxin, vorderhand der »kolloidalen« Sphäre angehören oder doch einstweilen von derselben nicht losgelöst werden können und einer exakten chemisch-analytischen Charakterisierung noch nicht zugänglich sind.

Es soll damit nicht gesagt sein, daß die Produkte der Ptomainkategorie deswegen alle physiologisch durchaus indifferent sind. Es ist dies keineswegs der Fall. Ich erinnere z. B. nur an das von *Edwin Faust* [1]) aus faulender Hefe dargestellte, dem Kadaverin $C_5H_{14}N_2$ anscheinend nahe verwandete Sepsin $C_5H_{14}N_2O_2$, welches bei Tieren eine heftige, mit blutigen Durchfällen einhergehende Entzündung des Magendarmtraktes hervorruft.

Man ist in jüngster Zeit darauf aufmerksam geworden, daß manche durch Kohlensäureabspaltung aus Aminosäuren entstandene basische Produkte bei intravenöser Injektion den Blutdruck zu erhöhen vermögen und Wirkungen entfalten, die an diejenigen des Adrenalins erinnern. Es gilt dies z. B. für das Isoamylamin, das Imidazolyläthylamin, insbesondere aber für das Hydroxyphenyläthylamin, und es ist wahrscheinlich, daß Präparaten dieser Kategorie in der Pharmakologie der Zukunft eine wichtige Rolle beschieden sein dürfte. Das aus dem Histidin abgeleitete Imidazolyläthylamin ist eine der in Mutterkornextrakten enthaltenen wirksamen Substanzen [2]).

Eiweißfäulnis im Darme.

Wir können an der Frage der Toxicität der Eiweißfäulnisprodukte nicht vorübergehen, ohne wenigstens einen Blick auf

1) E. Faust, Arch. f. exper. Path. **51**, 248 (1904).

2) D. Ackermann und Kutscher, Z. f. Biol. **54**, 387 (1910). G. Barger and Walpole, Journ. of Physiol. **38**, 343 (1908). H. H. Dale and W. E. Dixon, ibid. **39**, 25 (1909). G. Barger and H. H. Dale, ibid. **40**, Proc. June 18. 1910; **41**, 499 (1911). H. H. Dale and P. P. Laidlow, ibid. **41**, 318 (1910).

die Frage der Eiweißfäulnis im Darme und ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung geworfen zu haben.

Die große Wichtigkeit dieses Gegenstandes wird uns ohne weiteres klar, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß die normalen menschlichen Exkremente zu etwa einem Drittel aus Bakterienleibern bestehen und daß täglich im Durchschnitte mehr als 100 Billionen Mikroorganismen aus dem Körper entfernt werden.

Die Frage, welche Arten von Organismen bei der Eiweißfäulnis im menschlichen Darme vorwiegend beteiligt sind, ist eine recht verwickelte[1]). Die grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete rühren von dem kürzlich verstorbenen Kinderarzte *Theodor Escherich* her; sie betreffen allerdings in erster Linie die Verhältnisse beim Säuglinge. Es geht aus denselben hervor, daß das Mekonium unmittelbar nach der Geburt noch steril ist. Schon wenige Stunden später lassen sich die ersten Keime nachweisen, die nunmehr schnell zunehmen. Im Milchkote des Säuglings scheinen die Aërobier vorzuherrschen, insbesondere Bacterium coli commune und Bacterium lactis aerogenes; dieselben vermögen Kohlehydrate leicht zu vergähren, sind jedoch an sich wenig befähigt, Eiweiß zu zerstören. Dank den Untersuchungen Bienenstocks wissen wir, daß richtige Eiweißfäulnis im Darme durch Anaërobier zustande kommt, und zwar dürfte hier vor allem der obligate Bacillus putrificus neben einer Art Buttersäurebazillus die wichtigste Rolle spielen. Doch sind außerdem zahlreiche Darmbakterien bekannt, die Eiweiß zu zersetzen vermögen. Auch sind sicherlich Aërobier zum mindesten bei der sekundären Veränderung der bei der Fäulnis auftretenden Eiweißspaltungsprodukte beteiligt; so soll z. B. nach *Herter* der Bacillus putrificus vorwiegend Skatol bilden, während bei Mitwirkung des Bacterium coli commune Indol entsteht[2]).

---

1) **Literatur:** D. Gerhardt, Ergebn. d. Physiol. **3**, I. Abt. 115—124 (1904). A. Scheunert, Handb. d. Biochemie **3**, II, 128—134 (1909).

2) Herter, Journ. of biol. Chem. **4**, 101 (1908), vgl. auch: L. F. Rettgers, ibid. **2**, 71 (1906). L. M. Horowitz, Z. f. physiol. Chem. **52**, 95 (1907).

Über den Einfluß der Kohlehydrate und der bei ihrer Gährung auftretenden Säuren auf die Eiweißfäulnis im Darme ist sehr viel geschrieben und diskutiert worden, ebenso über den Einfluß der Fette und ihrer Spaltungsprodukte. Vor allem hat aber die bekannte übelriechende Beschaffenheit acholischer Stühle beim Abschlusse der Gallenzufuhr zum Darme ausgedehnte Kontroversen über die Frage hervorgerufen, wieso die Galle die Eiweißfäulnis zu hemmen vermöge und ob es sich hier nur um eine sekundäre Wirkung der Störung der Fettresorption handle, welche die Folge einer Hemmung des Gallenzuflusses zum Darme zu sein pflegt. Die früher so beliebte Lehre von der »antiseptischen« Wirkung der Galle (und zwar speziell der Gallensäuren) scheint beseitigt zu sein, seitdem man weiß, daß man viele Mikroorganismen auf Galle ebenso gut züchten kann wie auf Bouillon. Doch ist es mir zum Mindesten vorläufig nicht gelungen, mir ein klares Bild von der Wirkung der genannten Faktoren zurechtzulegen [1]).

Bedeutung der Mikroorganismen für die Ernährungsvorgänge.

Zu den vielen Fragen, die von *Pasteur* aufgerollt worden sind und deren Bedeutung dem weitausschauenden Blicke dieses großen Naturforschers nicht zu entgehen vermochte, gehört auch die Frage, welche Rolle den kleinen Gästen, die der Wirbeltierdarm in so ungeheurer Menge beherbergt, im normalen Haushalte des Organismus denn eigentlich zukommt, ob es sich hier um unnütze Schmarotzer handle oder ob eine Art Konsortialverhältnis zwischen Mikroorganismen und dem Tiere, in dessen Darm sie leben, bestehe, bei dem sowohl Wirt wie Gäste auf ihre Rechnung kommen. Man hat sich schließlich direkt die Frage vorgelegt, ob denn normale Entwicklung und Leben ohne die Anwesenheit von Mikroorganismen im Darme für Wirbeltiere überhaupt auf die Dauer möglich sei.

Nuttall und *Thierfelder* [2]) haben seinerzeit durch mühevolle Versuche gezeigt, daß Meerschweinchen, die durch Sectio caesarea dem mütterlichen Uterus entnommen und in

1) **Literatur:** D. Gerhardt, Ergebn. d. Physiol. **3**, I. Abt. 146—154 (1904). Scheunert, Handb. d. Biochemie **3**, II, 132—133 (1909).

2) G. Nuttall und H. Thierfelder, Z. f. physiol. Chem. **21**, 109; **22**, 62; **23**, 231 (1895—1897).

steriler Luft mit steriler Nahrung aufgezogen worden waren, auch trotz völliger Abwesenheit von Bakterien in ihrem Darme gut zu gedeihen vermochten. Damit schien die Frage also erledigt. Nun hat aber kürzlich *Schottelius*[1]) im Freiburger hygienischen Institute dieses Problem wieder aufgenommen, indem er gegen die genannten Versuche vor allem den Einwand erhob, ihre Dauer sei eine allzu kurze gewesen. Steril ausgebrütete und gefütterte Hühnchen fraßen zwar reichlich, gingen aber stets zugrunde. Mischte man aber rechtzeitig aus Hühnerexkrementen gezüchtete Bakterien der Nahrung bei, so nahmen die Tiere an Gewicht zu und entwickelten sich in normaler Weise. *Schottelius* hält darum die Darmbakterien für die normale Ernährung der Wirbeltiere, auch der Menschen, für notwendig; der Nutzen soll darin bestehen, daß sie die Ingesta für die Resorption vorbereiten, durch Reizung der Darmwand einen normalen Ablauf der Peristaltik bewirken, daß sie ferner pathogene Bakterien, die etwa in den Darm hineingelangt sind, überwuchern und den Körper gegenüber den Giften, die von solchen ausgeschieden werden, festigen.

Die Versuche von *Schottelius* sind von dem Kinderarzt *Moro*[2]) bestätigt worden, insoferne er an Larven der Knoblauchkröte (Pelobates fuscus), wenn er sie in einem sterilem Medium aufzog, schwere Wachstumsstörungen beobachtete.

Giftigkeit des Darminhaltes.

Das Gegenstück zu der soeben erörterten Frage bildet das Problem der Giftigkeit des Darminhaltes, und des Eindringens toxischer, bei der Eiweißfäulnis gebildeter Produkte in den allgemeinen Kreislauf. Es ist dies im ganzen ein sehr wenig erquickliches Kapitel, dessen Bearbeitung vielfach durch Abwesenheit der nötigen Kritik schwer gelitten hat. Daß bei der Eiweißfäulnis toxische Substanzen auftreten können, ist nicht zu leugnen und nach dem vorhin über die Giftigkeit mancher Amine Gesagten selbstverständlich. Begreiflich ist es auch, daß Fleischnahrung die Eiweißfäulnis und damit auch die Giftigkeit des Darminhaltes steigert[3]) und daß man etwa bei Ileus

1) M. Schottelius, Arch. f. Hygiene **67**, 177 (1908).
2) Moro, Jahrb. f. Kinderheilk. **62**, 467 (1905).
3) H. Roger et M. Garnier, Rev. méd. **30**, 233 (1910).

eine reichliche Anhäufung toxischer thermostabiler Fäulnisprodukte im stagnierenden Darminhalte findet[1]). Die Behauptung, daß der Darminhalt für die eigene Tierspezies ungiftig, für fremde dagegen giftig sei, hat sich nicht bestätigt. Inwieweit derartige toxische Eiweißspaltungsprodukte aus dem Darme tatsächlich resorbiert werden, und welche von denselben eine sogenannte »Autointoxikation« wirklich herbeiführen können, läßt sich vorderhand unmöglich entscheiden[2]).

Alle diese Fragen haben gerade in jüngster Zeit insoferne an Aktualität gewonnen, als der Name eines berühmten Naturforschers, des Bakteriologen *Metschnikoff*, mit der Idee in Zusammenhang gebracht worden ist, daß eine chronische Vergiftung des Organismus durch die vom Darm her beständig resorbierten Fäulnisstoffe das menschliche Leben abkürze und ein vorzeitiges Greisenalter herbeiführe. Diese Idee basiert einerseits auf der Beobachtung, daß »Joghurt« (eine durch den sogenannten »bulgarischen Bazillus« in eine besondere Art milchsaurer Gährung versetzte Milch) die Eiweißfäulnis im Darme stark herabsetzt, weil dieser Gährungserreger andere Mikroorganismen überwuchert; anderseits stützt sie sich aber auf die Behauptung, daß in der Heimat des Joghurt, in Bulgarien, unter den Landbewohnern auffallend viele sehr alte Leute leben und Hundertjährige nicht sehr selten sein sollen.

Es dürfte sich empfehlen, zunächst diese letztere Ausgangsbeobachtung, ob nämlich Menschen, die regelmäßig Joghurt zu sich nehmen, wirklich älter werden als andere, durch genaue statistische Erhebungen sicherzustellen. Leider dürfte schon dieses Postulat in praxi nicht leicht zu verwirklichen sein. Und dann ergibt sich erst die weitere sehr schwierige Frage, inwieweit denn gerade der Joghurt und nicht irgendwelche andere Eigentümlich-

1) Clairmont und Ranzi, Arch. f. klin. Chirurgie **73**, 696 (1909).

2) Vgl. H. Roger et M. Garnier, C. R. Soc. de Biol. **59**, 388, 674, 677 (1905). Roger et Josué, ibid. **60**, 580 (1906). Charrin et le Play, Compt. rend. **141**, 136 (1905). Külbs (med. Klinik Kiel), Arch. f. exper. Path. **55**, 73 (1906). A. Falloise, Arch. intern. de Physiol. **5**, 159, zit. Jahresber. f. Tierchemie **37**, 459 (1907). E. Bloch, Biochem. Z. 9, 498 (1908).

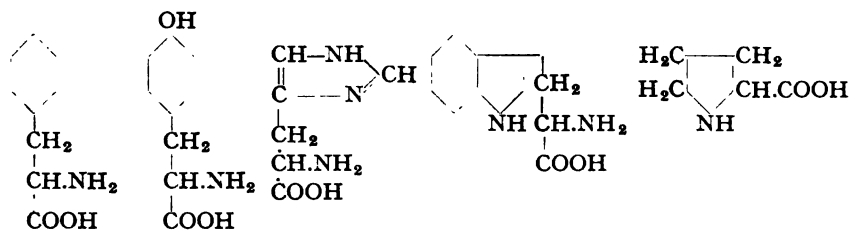
keiten der Rasse und Lebensweise für die Langlebigkeit verantwortlich zu machen seien. Die gegebene Anregung mag man aber immerhin als solche gelten lassen. Ist es doch das gute Recht der Menschheit, sich des großen Allbezwingers mit allen ihr zugänglichen Mitteln zu erwehren, und es wäre sicherlich sehr erfreulich, wenn ein so einfaches Pharmakon, wie vergohrene Milch sich ihr als wirksames Kampfmittel erweisen sollte.

III. Vorlesung.

Cyklische Komplexe des Eiweißmoleküles und ihre Schicksale im Organismus.

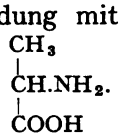
Unter den Bausteinen des Eiweißmoleküles sind die cyklischen Verbindungen durch besonders charakteristische und augenfällige Eigenschaften ausgezeichnet. Trotzdem ist die Kenntnis derselben neuen Datums. Es ist noch nicht gar lange her, daß ein einziger Repräsentant derselben, das Tyrosin, bekannt war,. Heute kennen wir deren eine ganze Reihe: Das Phenylalanin, das Prolin, das Oxyprolin, das Histidin und das Tryptophan:

Cyklische Komplexe im Eiweißmoleküle.



Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, Tryptophan, Prolin.

Neben der längst bekannten Oxyphenylgruppe sehen wir die Komplexe des Benzols, des Imidazols, des Indols und des Pyrrols in den Kernen vertreten; und in merkwürdiger Gleichmäßigkeit begegnen wir vier von diesen cyklischen Atomgruppen in Verbindung mit einer dreigliedrigen, aliphatischen Kette, dem Alanin



Jeder einzelne dieser cyklischen Komplexe bietet dem Biochemiker ein besonderes Interesse, nicht allein wegen seiner Stellung im Eiweißmoleküle, sondern auch wegen seiner weiteren Rolle und Bedeutung im Haushalte des Körpers. Für die Welt von

Vorgängen, die wir unter dem Schlagworte »intermediärer Stoffwechsel« zusammenzufassen pflegen, paßt ein Bild, das einst ein geistvoller Mathematiker auf die Integralrechnung angewandt hat, um die unergründlichen Tiefen derselben seinen Hörern begreiflich zu machen. Er sagte, sie gleiche einem Meere, an dessen Ufern der Fischer immerhin das sammeln mag, was aus der Tiefe nach der Oberfläche dringt; doch vermag keines Menschen Auge die ganze Daseinsfülle zu ergründen, welche die abyssischen Tiefen erfüllt.

Nun sind es gerade die widerstandsfähigen und dabei charakteristischen cyklischen Komplexe, auf die der Biochemiker leicht zu stoßen vermag, wenn er in das Meer des intermediären Stoffwechsels seine Tiefseenetze versenkt. Wir sind daher über die Schicksale, welche diese Komplexe im Organismus erfahren, wenigstens einigermaßen unterrichtet. Ich beabsichtige heute, Ihnen diese Gruppen der Reihe nach vorzuführen und Ihnen das Wichtigste mitzuteilen, was wir über ihre Veränderungen im Organismus durch die Forschungsarbeit des vergangenen Dezenniums erfahren haben.

Ich beginne mit der Benzol- und Oxyphenylgruppe, die sich im Eiweißmoleküle in Gestalt des Phenylalanins und Tyrosins vorfindet.

Oxyphenylderivate im Harne nach Verfütterung von Tyrosin.

Bekanntlich ist der Organismus im großen und ganzen darauf eingestellt, die Bestandteile des Eiweißmoleküles leicht zu zerstören. Immerhin hatten ältere Untersuchungen, insbesondere diejenige *Blendermanns* ergeben, daß nach lang dauernder Fütterung mit Tyrosin im Harne Derivate desselben auftreten können. So zunächst die durch Desamidierung direkt aus dem Tyrosin entstehende Oxyphenylmilchsäure:

$$\begin{array}{l} (OH)C_6H_4{-}CH_2 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad CH.NH_2 + HOH = \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad COOH \end{array} \qquad \begin{array}{l} (OH)C_6H_4{-}CH_2 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad CH.OH + NH_3 \\ \quad\quad\quad | \\ \quad\quad COOH \end{array}$$

Ferner die sich durch einen Reduktionsvorgang, bzw. durch oxydativen Abbau aus dieser letzteren abzuleitende Oxyphenylpropionsäure $(OH).C_6H_4{-}CH_2.CH_2.COOH$ und Oxyphenylessigsäure $(OH).C_6H_4{-}CH_2.COOH$.

Interessanterweise tritt die Oxyphenylmilchsäure, wie

schon *Baumann* gefunden hatte, auch im menschlichen Harne auf, wenn der normale Ablauf der Stoffwechselvorgänge durch eine Phosphorvergiftung gestört wird. Die Synthese der genannten Säure, welche kürzlich im Königsberger pharmakologischen Institute gelungen ist[1]), hat jeden Zweifel über die Identität der Säure *Blendermanns* beseitigt. Gleichzeitig wurde von *Ellinger* und *Kotake* auch ein Irrtum aus der Welt geschafft, der sich seit Dezennien durch die Literatur geschleppt hatte und der das angebliche Auftreten von Oxymandelsäure

$$\begin{array}{l}(OH)C_6H_4\text{—}CH_2.OH\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad COOH\end{array}$$

im Harne bei akuter gelber Leberatrophie betrifft. Die Synthese einer solchen Säure ergab ein Produkt von ganz anderen Eigenschaften, als sie der seinerzeit im Harne gefundenen Substanz eigentümlich waren[2]).

Neben den genannten Produkten kann auch ein Hydantoin im Harne mit Tyrosin gefütterter Tiere auftreten. Dasselbe kommt in der Art zustande, daß sich das Tyrosin mit einem Harnstoffreste $-CO.NH_2$ paart, worauf unter Wasserabgabe und Bildung eines Ringschlusses ein »Hydantoin« entsteht.

$$\begin{array}{l}(OH).C_6H_4\text{—}CH_2\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad CH.NH_2\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad COOH\end{array} \rightarrow \begin{array}{l}(OH)C_6H_4\text{—}CH_2\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad CH.NH.CO.NH_2\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad COOH\end{array} \rightarrow \begin{array}{l}(OH)C_6H_4\text{—}CH_2\\ \qquad\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad CH.NH.CO\\ \qquad\qquad\quad |\qquad\quad |\\ \qquad\qquad\quad CO\text{——}NH\end{array}$$

Dakin[3]) hat jedoch gezeigt, daß dieses Hydantoin nicht als intermediäres Abbauprodukt des Tyrosins aufzufassen ist. Wird razemisches Tyrosin verfüttert, so wird nur die l-Komponente, welche die im Eiweiß enthaltene Form darstellt, im Organismus verbrannt. Die d-Komponente dagegen geht in den Harn über, woselbst sich, wenn man denselben bei alkalischer Reaktion eindampft, die Umsetzung des Tyrosins mit Harnstoff und die Hydantoinbildung vollzieht.

Eine wesentliche Vertiefung erfuhr das Problem des Tyrosinabbaues im Organismus, als die Pathologie der Physiologie zu **Alkaptonurie.**

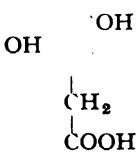
1) A. Ellinger und Kotake, Z. f. physiol. Chem. **65**, 397, 402 (1910).

2) Vgl. K. Fromherz (Klinik Fr. Müller, München), Z. f. physiol. Chem. **70**, 351 (1911).

3) H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **8**, 25 (1910).

Hilfe kam und die Vorgänge bei einer seltenen Stoffwechselanomalie, der »Alkaptonurie« dem Verständnisse näher brachte.

Bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts war eine merkwürdige Stoffwechselstörung bekannt geworden, welche sich schon dem Auge des Laien dadurch verrät, daß der Harn beim Stehen eine schwarze Färbung annimmt. Da sich diese Farbenwandlung bei Anwesenheit von Alkalien mit besonderer Intensität vollzieht, wurde für sie der Name »Alkaptonurie« geprägt, der sich von den Worten »Alkali« und »ἅπτειν« herleitet und eine begierige Alkaliaufnahme andeutet. Das Wesen der Alkaptonurie blieb gänzlich im Dunkeln, bis Anfangs der 60er Jahre *Baumann* seine Meisterschaft an diesem Probleme erprobte und gemeinsam mit seinem Mitarbeiter *Wolkow* die Homogentisinsäure



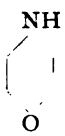
oder Hydrochinonessigsäure als Substrat der Alkaptonurie und als Derivat eines cyklischen Eiweißkernes erkannte.

Die Synthese der Homogentisinsäure durch *Baumann* und *Sigmund Fränkel* beseitigte jeden Zweifel hinsichtlich ihrer Konstitution[1]).

Alkalischer Alkaptonharn nimmt im allgemeinen beim Stehen eine braune oder schwarze Färbung an. Nach *C. Th. Mörners*[2]) neuen Beobachtungen kann jedoch, wenn Homogentisinsäure oder Alkaptonharn bei Gegenwart von Ammoniak unter Luftzutritt stehen bleibt, ein prachtvoll rotvioletter, schön kristallisierender, in Wasser schwer löslicher Farbstoff, das »Alkaptochrom« auftreten, welcher der Gruppe der Chinonimidfarbstoffe anzu-

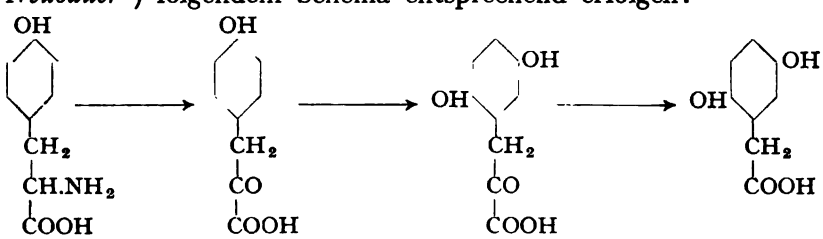
1) **Literatur über Alkaptonurie:** F. N. Schulz, Ergebn. d. Physiol. **1**, II, 179—192 (1903). A. Ellinger, Handb. d. Biochem. **3**, I, 665—667 (1910). C. Neuberg, ibid. **4**, II, 353—371 (1909) und Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 486—489 (1907). W. Falta, Biochem. Centralbl. **3**, 173 (1903). Fromherz, ibid **8**, 1 (1908). Samuely, Zentralbl. f. Stoffw. **1**, 167—174 (1906). O. Porges, Ergebn. d. Physiol. **10**, 35 u. 39 (1910).

2) C. Th. Mörner, Z. f. physiol. Chemie **69**, 329 (1910).

gehören scheint und sich von dem Komplexe  ableiten dürfte.

Der Ursprung der Homogentisinsäure ist durch eine Reihe von Arbeiten aufgeklärt worden, die auf der damals von *Friedrich Müller* geleiteten Baseler medizinischen Klinik von *Falta, Langstein, E. Meyer* und *Neubauer* ausgeführt worden sind[1]). Aus denselben geht in zweifelloser Weise hervor, daß die Homogentisinsäure dem Phenylalanin und dem Tyrosin der Eiweißkörper entstammt, während der Tryptophankomplex an ihrer Bildung nicht beteiligt scheint. Die Menge der von einem Alkaptonuriker ausgeschiedenen Homogentisinsäure, welche dank der Fähigkeit derselben, ammoniakalische Silberlösung zu reduzieren, auf titrimetischem Wege genau ermittelt werden kann, entspricht der Summe aus Phenylalanin und Tyrosin, wobei es gleichgültig ist, ob diese zyklischen Komplexe dem Nahrungseiweiß oder zerfallenden Gewebsproteiden entstammen und ob sie in freiem Zustande, in Form von Polypeptiden[2]) oder Eiweißkörpern zugeführt werden.

Der Übergang des Tyrosins in Homogentisinsäure dürfte nach *Neubauer*[3]) folgendem Schema entsprechend erfolgen:

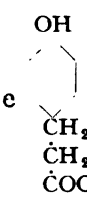
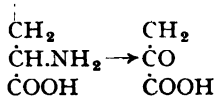


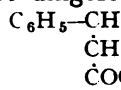
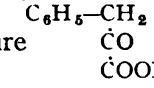
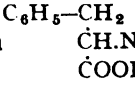
Tyrosin, Oxyphenylbrenztraubensäure, Hydrochinonbrenztraubensäure, Homogentisinsäure.

1) L. Langstein und E. Meyer, Arch. f. klin. Med. **78**, 161 (1903). W. Falta und L. Langstein, Z. f. physiol. Chem. **37**, 513 (1903). O. Neubauer und W. Falta, ibid. **42**, 81 (1904). W. Falta, ibid. **81**, 231 (1904).

2) E. Abderhalden, B. Bloch und P. Rostoski, Z. f. physiol. Chem. **52**, 435 (1907).

3) Neubauer, Habilitationsschr. Leipzig, Verlag von F. C. W. Vogel 1908. Arch. f. klin. Med. **95**, 211 (1909). A. Suwa (Klinik Fr. Müller, München), Z. f. physiol. Chem. **72**, 113 (1911).

Man war früher geneigt die Oxyphenylmilchsäure  als Vorstufe der Homogentisinsäure anzusehen; doch ist man von dieser Meinung zurückgekommen, da, wie die direkte Verabreichung an Alkaptonuriker gelehrt hat, zwar die Oxyphenylbrenztraubensäure, nicht aber die Oxyphenylmilchsäure befähigt ist, direkt in Homogentisinsäure überzugehen. Auch haben auf Veranlassung *Neubauers* ausgeführte Versuche[1]) gezeigt, daß Chlorphenylalanin im Organismus in Chlorphenylbrenztraubensäure, Furylalanin in Furylbrenztraubensäure übergeht. Bei Verfütterung von m-Tyrosin ist die m-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harne direkt nachweisbar. Man ersieht daraus, daß der Organismus tatsächlich befähigt ist, eine an einem aromatischen Kerne hängende Alaningruppe in dem Sinne  abzubauen.

In analoger Weise erfolgt die Umwandlung von Phenylalanin in Phenylbrenztraubensäure. Man hat eine sehr große Zahl von aromatischen Verbindungen an Alkaptonuriker verfüttert und festgestellt, welche von denselben befähigt sind, im Organismus Homogentisinsäure zu bilden[2]). Dabei hat es sich hinsichtlich der einem aromatischen Kerneanhängenden Seitenkette herausgestellt, daß nur dreigliedrige in α-Stellung durch NH_2.OH oder O substituierte Komplexe zu Homogentisinsäure umgeformt werden; also z. B. die Phenyl-α-milchsäure  (nicht aber, wie gesagt, die Oxyphenylmilchsäure), die Phenylbrenztraubensäure  und das Phenylalanin  .

1) Flatow, Z. f. physiol. Chem. **64**, 367 (1910), vgl. auch: O. Neubauer und H. Fischer, ibid. **67**, 230 (1910) (Übergang von Phenylaminoessigsäure C_6H_5—$CH.NH_2$ in Phenylglyoxylsäure C_6H_5—CO COOH COOH)

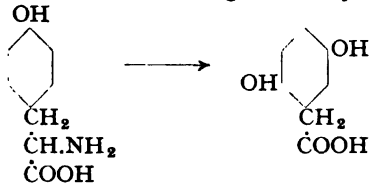
2) **Literatur:** C. Neuberg, Handb. d. Biochem. **4**, II, 362—370 (1909).

Die Phenyl-β-oxypropionsäure $C_6H_5{-}CH.OH$ $\dot{C}H_2$ $\dot{C}OOH$ ist nicht zur Bildung der Homogentisinsäure befähigt, ebensowenig wie die Phenylessigsäure $C_6H_5{-}CH_2$ $\dot{C}OOH$ und die Phenylpropionsäure $C_6H_5{-}CH_2$ $\dot{C}H_2$ $\dot{C}OOH$. Was die letztgenannte Säure betrifft, wird dies durch *Knoops* und *Dakins* später zu erörternde schöne Untersuchungen verständlich, die gelehrt haben, daß die Oxydation derartige Komplexe in β-Stellung anzugreifen pflegt; die Verbrennung der Phenylpropionsäure dürfte demnach auf dem Wege der Phenyl-β-oxypropionsäure zu Benzoesäure erfolgen[1]).

$$C_6H_5{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow C_6H_5{-}CH.OH{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow C_6H_5{-}COOH,$$

ohne daß Gelegenheit zur Entstehung der Homogentisinsäure gegeben wäre.

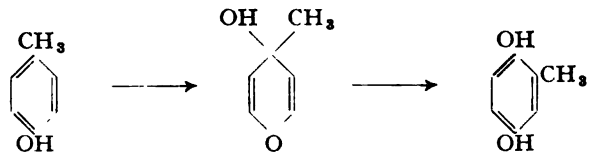
Die größte Schwierigkeit bei der Aufklärung der Homogentisinsäurebildung hat das Problem der »Wanderung der Hydroxyle« bereitet. Daß aus dem Phenylalanin ein Hydrochinonderivat entsteht, daß also ein Benzol zwei Hydroxyle auf oxydativem Wege in sich aufzunehmen vermag, ist leicht verständlich. Der Übergang von Tyrosin in Homogentisinsäure dagegen erfordert eine Verschiebung der Hydroxyle gegenüber der Seitenkette,



wobei die Parastellung frei wird.

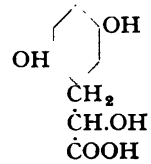
Das war allerdings schwer zu erklären und ist eigentlich erst recht verständlich geworden, seitdem man an Beispielen der organischen Chemie gelernt hatte, daß derartige Hydroxylwanderungen tatsächlich vorkommen; so z. B. wenn Parakresol bei Oxydation mit Kaliumpersulfat Homohydrochinon liefert:

1) Vgl. H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **4**, 419 (1908).



Kresol. Toluchinol. Homohydrochinon.

Damit ist also der Mechanismus des Überganges von Phenylalanin und Tyrosin in Homogentisinsäure im wesentlichen aufgeklärt uud es ist schließlich als ein Punkt von sekundärer Bedeutung zu betrachten, ob dieser Übergang wirklich genau in der Reihenfolge des früher mitgeteiltem Schemas erfolge, oder ob, wie *Blum*[1]) meint, gleichzeitig mit dem Abbaue der Seitenkette eine Atomwanderung und Oxydation am Kerne stattfinde.

Früher ist auch meist die »Uroleucinsäure«  als Vorstufe der Homogentisinsäure genannt worden. Wir dürfen jetzt annehmen, daß die unter diesem Namen beschriebene Säure nichts anderes war, als unreine Homogentisinsäure[2]). Es dürfte aber vermutlich noch eine ganze Weile dauern, bis die Uroleucinsäure aus der physiologischen Chemie verschwunden sein wird; denn die Biochemiker zeichnen sich meist durch eine besondere Pietät gegenüber den Irrtümern ihrer Vorgänger aus. In der »reinen« Chemie pflegt man kürzeren Prozeß zu machen und hält es nicht für nötig, in jeder Abhandlung die ganze Kette überwundener Irrtümer früherer Generationen von neuem abzuhaspeln.

Rolle der Homogentisinsäure im intermediären Stoffwechsel.

Eine noch offene Frage ist die, welche Rolle die Homogentisinsäure im Stoffwechsel des gesunden Menschen spielt, und ob sie als normales intermediäres Abbauprodukt des Phenylalanins und Tyrosins gelten dürfte.

Die Annahme ist sicherlich sehr verlockend, daß die Alkaptonurie nichts anderes darstellt, als eine Störung eines normalen Stoffwechselvorganges, der, anstatt ordnungsgemäß bis zum Ende

1) L. Blum, Arch. f. exper. Pathol. **59**, 269 (1908).

2) O. Neubauer und Flatow, Z. f. physiol. Chem. **52**, 375 (1907). A. E. Garrod und W. H. Hurtley, Journ. of Physiol. **36**, 136 (1907). O. Adler, Biochem. Z. **21**, 5 (1909).

abzulaufen, bei einem intermediären Zwischenprodukte stecken bleibt. Er wäre also denkbar, daß auch der normale Mensch das Phenylalanin und Tyrosin zu Homogentisinsäure abbaut, diese jedoch sodann verbrennt, während dem Alkaptonuriker eben das Vermögen, Homogentisinsäure zu verbrennen, abhanden gekommen ist.

Die Homogentisinsäure ist eine ungiftige Verbindung, und diese ihre Ungiftigkeit offenbart sich auch schon in dem Umstande, daß der Organismus, wenn man dieselbe künstlich einführt, zu ihrer Entgiftung weder Schwefelsäure noch Glukuronsäure mobilisiert, um sie als gepaarte Säure unschädlich zu machen, noch Ammoniak herbeizieht, um sie zu neutralisieren. Der normale Organismus vermag sie tatsächlich prompt zu zerstören. *H. Embden*[1]) schied bei Selbstversuchen nach Einfuhr von 4 Gramm derselben keine Homogentisinsäure aus, und erst nach Zufuhr der doppelten Menge trat kurzdauernde Alkaptonurie ein. Der Alkaptonuriker dagegen vermag Homogentisinsäure nicht zu zerstören.

Der positive Beweis jedoch dafür, daß die Homogentisinsäure ein normales intermediäres Stoffwechselprodukt sei, müßte erst durch den direkten Nachweis derselben in normalen Organen erbracht werden. Und ein solcher ist vorläufig nicht gelungen. Ebensowenig vermochten Angaben über das Vorkommen der Homogentisinsäure in Pflanzenorganen der Kritik standzuhalten[2]).

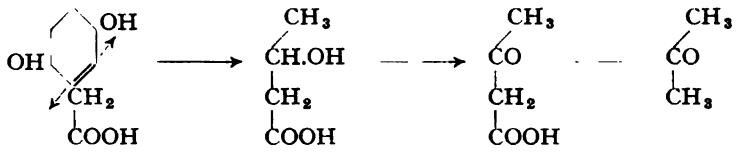
Interessant ist die Feststellung, daß Substanzen, welche Alkaptonbildner sind, beim Durchblutungsversuche in der überlebenden Leber Azeton bzw. Azetessigsäure bilden, so das Phenylalanin, das Tyrosin, die Oxyphenylbrenztraubensäure und die Homogentisinsäure. Die Oxyphenylmilchsäure dagegen, die, wie wir gesehen haben, kein Alkaptonbildner ist, vermag auch keine Azetessigsäure zu bilden[3]). Der Zusammenhang zwischen

1) H. Embden (Lab. v. Baumann), Z. f. physiol. Chem. **18**, 304 (1893).

2) Vgl. E. Schulze und Castoro, Z. f. physiol. Chem. **48**, 387, 396 (1906).

3) G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt, Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906). O. Neubauer und W. Groß, Z. f. physiol. Chemie **67**, 219 (1910). E. Schmitz (Städt. chem. physiol. Inst. Frankfurt a. M.) Biochem. Z. **28**, 117 (1910).

Homogentisinsäure und Azeton entzieht sich allerdings vorderhand unserem Verständnisse. Eine Erklärungsmöglichkeit (jedoch nichts anderes) veranschaulicht das Schema:[1])

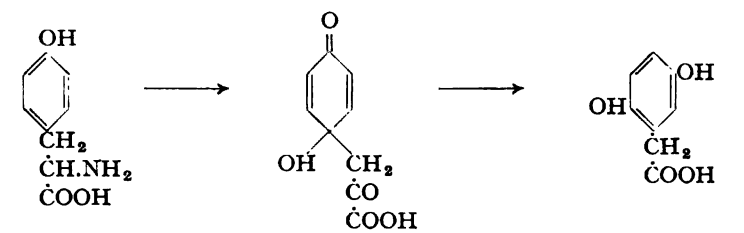


Homogentisinsäure, β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton;

wo also angenommen wird, daß der aromatische Kern in der Nachbarschaft der beiden Hydroxyle auseinanderreißt, derart, daß zwei Kohlenstoffatome desselben an der Seitenkette hängen bleiben. Ob dieser Erklärungsversuch aber das Richtige trifft, mag einstweilen dahingestellt sein.

Beachtenswerterweise wird die (zur Bildung sowohl der Homogentisinsäure als auch des Azetons untaugliche) Oxyphenylmilchsäure, wenn sie einem Kaninchen subkutan injiziert wird, im Organismus nicht verändert, während die Oxyphenylbrenztraubensäure fast vollständig zerstört wird[2]).

Es ist die Vermutung ausgeprochen worden, daß bei der Umwandlung von Tyrosin in Homogentisinsäure ein Chinol als Zwischenprodukt auftreten dürfte[3]).



Tyrosin Chinol Homogentisinsäure.

Um diese Annahme zu prüfen, hat *Dakin*[4]) die Hydroxylgruppe des Tyrosins durch Methyl gedeckt, in der richtigen Voraus-

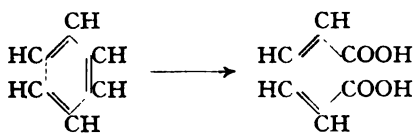
1) Vgl. C. Neuberg, Handb. d. Biochem. **4**, II, 370 (1910).

2) Kotake (Mediz. chem. und pharm. Inst. Königsberg), Z. f. physiol. Chem. **69**, 409 (1910).

3) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **11**, 304 (1908). O. Neubauer, l. c.

4) H. D. Dakin, Journ of biol. Chem. **8**, 11 (1910); **9**, 139 (1911).

setzung, daß bei einer solchen Substanz die intermediäre Bildung eine Chinols wohl ausgeschlossen ist, da ja nicht in übergehen kann. Auch dieser Körper wurde glatt verbrannt. Es scheint also, daß die Tyrosinverbrennung im normalen Organismus sich doch nicht an das obige Schema hält, sondern andere Wege einschlägt, denen zu folgen wir vorderhand nicht in der Lage sind. Vielleicht wird die wichtige Entdeckung *Jaffes*[1]), derzufolge das Benzol im Organismus unter Sprengung seines Ringes in Muconsäure überzugehen vermag,



Benzol Muconsäure

dazu beitragen, das Dunkel zu lichten, welches diese Regionen einstweilen verhüllt.

Vorderhand ist uns das eigentliche Wesen der Alkaptonurie ein Rätsel, und auch die Feststellung, daß es sich um eine »familiäre Diathese« handelt, die zuweilen mit Polyarthritis in einem Zusammenhange zu stehen scheint und entzündliche Prozesse (in ähnlicher Weise etwa wie der Diabetes) ungünstig beeinflußt, bringt uns hier nicht wesentlich weiter.

Ochronose.

Sehr interessant sind die Beziehungen, die sich zwischen der Alkaptonurie und der Ochronose ergeben haben. Die Ochronose ist eine sehr seltene Anomalie, deren Entdeckung wir *Virchow* verdanken. Der regelmäßige Befund bei derselben besteht in einer dunkeln Färbung der Knorpel durch ein in dieselben eingelagertes melanotisches Pigment. Außer in den Knorpeln können sich auch in den fibrösen und knöchernen Teilen des Skelettes, in den Gefäßwänden, in der Haut, der Sklera, den Nägeln, den Muskeln usw. Pigmentablagerungen vorfinden. Es kann dabei auch der melanotische Farbstoff in der Niere ausgeschieden werden, wobei sich gelegentlich körnige Massen desselben im Lumen der Harnkanälchen finden und zur Elimination eigentümlicher Harnzylinder führen. Zuweilen dunkelt der Harn in-

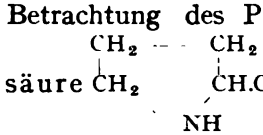
1) M. Jaffe, Z. f. physiol. Chem. **62**, 58 (1909).

folge Auftretens eines Melanogens in demselben beim Stehen nach[1]).

Nun haben *Albrecht* und *Zdarek*[2]) an der Hand eines in Wien zur Beobachtung gelangten Falles dieser seltenen Anomalie auf den Zusammenhang zwischen Alkaptonurie und Ochronose hingewiesen, und es hat sich nunmehr herausgestellt, daß dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach überhaupt nur dann zur Entwicklung gelangen kann, wenn der Blutkreislauf in abnormaler Weise mit zur Melaninbildung geeigneten Phenolderivaten überschwemmt ist. Es kann dies einerseits nach jahrelanger künstlicher Zufuhr kleinster Phenolmengen der Fall sein, so z. B. nach Behandlung eines chronischen Unterschenkelgeschwüres mit Karbolsäureumschlägen, anderseits aber bei der Alkaptonurie[3]). Inwieweit dabei »oxydative Fermente« mitbeteiligt sind, welche (im Sinne der von mir entwickelten, später zu erörternden Vorstellungen über die Bildung melanotischer Pigmente) die Homogentisinsäure zu Melanin oxydieren, mag dahingestellt bleiben. Daß sich das Pigment mit Vorliebe in den Knorpeln ablagert, findet in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß ein in eine Homogentisinsäurelösung eingelegtes Knorpelstück sich schwärzlich färbt und mikroskopisch dasselbe Bild wie bei der natürlichen Ochronose zeigt, während das Bindegewebe unverändert bleibt[4]).

Prolin u. Oxyprolin.

Wir gehen nunmehr in der Betrachtung der im Eiweißmoleküle enthaltenen zyklischen Komplexe weiter und kommen zur Betrachtung des Prolins oder der α-Pyrrolidinkarbonsäure



und des Oxyprolins oder der Oxypyrrolidinkarbonsäure $C_5H_9NO_3$. Beide sind von *Emil*

1) **Literatur über Ochronose:** Fromherz, Biochem. Centralbl. **8** 1, (1908). H. Kolaczek (Chirurg. Klinik Tübingen, Vorst. v. Bruns), Beitr. z. klin. Chirurgie **71**, 254 (1910).

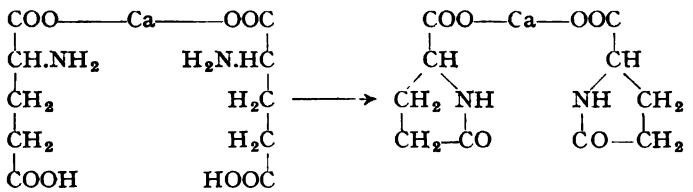
2) Albrecht und E. Zdarek, Z. f. Heilk., Abt. pathol. Anat. **23**, 366 u. 379 (1902).

3) L. Pick, Berliner klin. Wochenschr. 1906, 16 bis 19. A. Wagner, Z. f. klin. Med. **65**, 119 (1908). O. Groß und E. Allard (Klinik Minkowski), ibid. **64**, 359 (1907). V. Paulsen, Zieglers Beitr. **48**, 437 (1910).

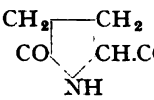
4) O. Groß und E. Allard, Arch. f. exper. Pathol. **59**, 384 (1908).

Fischer bei der Eiweißhydrolyse aufgefunden worden. Die Synthese des Prolins ist auf verschiedenen Wegen gelungen[1]); auch das schwierige Problem der Spaltung des razemischen Prolins in seine beiden optisch-aktiven Komponenten ist bereits gelöst[2]). Auch Oxypyrrolidinkarbonsäuren sind synthetisch dargestellt worden[3]); und, da man durch Reduktion des Oxyprolins mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium α-Prolin erhalten hat, kann über die Natur des ersteren kein Zweifel bestehen; nur die Stellung des Hydroxyls im Moleküle ist noch unsicher; wahrscheinlich handelt es sich um ein β- oder γ-Oxyprolin[4]).

Sehr lehrreich ist eine Beobachtung von *Abderhalden* und *Kautsch*[5]), derzufolge die Glutaminsäure beim Erhitzen ihres Calciumsalzes in das entsprechende Salz der Pyrrolidonkarbonsäure übergeht:



Durch hydrolytische Agentien erfolgt leicht eine Aufspaltung des Ringes. Es legt dies den Gedanken an die Möglichkeit nahe, es könne im Eiweißmoleküle neben dem Ringsysteme der Pyrrolidinkarbonsäure auch ein solches der Pyrrolidonkarbonsäure



vorkommen, das jedoch bei der Hydrolyse nicht als solches, sondern als Glutaminsäure in Erscheinung tritt.

1) R. Willstädter, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 1160 (1900). S. L. Sörensen und A. C. Andersen, Z. f. physiol. Chem. **56**, 236 (1908). E. Fischer und G. Zemplén, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 1022 (1909).

2) E. Fischer und H. Zemplén, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 2989 (1909).

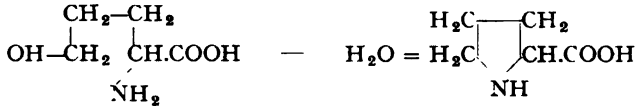
3) W. Leuchs, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 1937 (1905). W. Leuchs und H. Felser, ibid. **41**, 1726 (1908).

4) H. Leuchs und H. Felser, l. c.

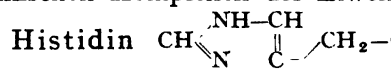
5) E. Abderhalden und K. Kautsch, Z. f. physiol. Chem. **64**, 447 (1910) und **68**, 487 (1910).

Da die Glutaminsäure durch Einwirkung von Alkohol und gasförmiger Salzsäure leicht in den Ester der Pyrrolidonkarbonsäure übergeht, diese letztere aber unschwer zu Prolin reduziert werden kann, ergibt sich ein bequemer Weg, um von der Glutaminsäure zum Prolin zu gelangen[1]).

Andererseits hat eine Beobachtung von *Sörensen*[2]), derzufolge beim Eindampfen von α-Amino-δ-oxyvaleriansäure mit starker Salzsäure Prolin auftritt,

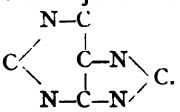


die Möglichkeit beleuchtet, daß das Prolin im Eiweißmolekül nicht primär vorhanden sei, vielmehr aus Oxyaminovaleriansäure entstehe. Da *Fischer* und *Böhner*[3]) aber das Prolin auch angetroffen haben, nachdem sie Gelatine mit Barytwasser, d. h. unter Bedingungen hydrolysiert hatten, wo Säurewirkungen nicht in Betracht kamen, ist es doch sehr wahrscheinlich geworden, daß das Prolin als ein primäres Eiweißspaltungsprodukt zu gelten habe.

Histidin. Unter den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküls findet sich ferner das Histidin  , das von *Kossel* um die Mitte der 90er Jahre gelegentlich seiner Protaminstudien entdeckt worden ist. Die Konstitution dieser basischen Substanz war lange Zeit strittig. Nachdem aber *Sigmund Fränkel*[4]) das Darstellungsverfahren des Histidins wesentlich verbessert hatte (— es wird aus dem salzsauren Gemenge der hydrolytischen Eiweißspaltungsprodukte mit Umgehung der Phosphorwolframsäurefällung direkt mit alkoholischer Sublimatlösung niedergeschlagen —) und die Base bequemer zugänglich geworden war, ist, insbesondere dank den

1) E. Fischer und R. Böhner, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 1332 (1911).
2) S. P. L. Sörensen, Z. f. physiol. Chemie **44**, 448 (1905).
3) E. Fischer und R. Böhner, Z. f. physiol. Chemie **65**, 118 (1910).
4) S. Fränkel (Physiol.-chem. Institut Straßburg), Monatsh. f. Chemie **24**, 229 (1904).

Bemühungen von *Knoop* und *Windaus*[1]) in Freiburg i/B. sowie von *Pauly* die Konstitution vollständig aufgeklärt worden, und unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß wir es mit einer β-Imidazol-α-aminopropionsäure zu tun haben.

Die Entdeckung eines Imidazolkernes im Eiweißmolekül war für die Biologen eine große Überraschung, um so willkommener, als damit die Brücke gefunden schien, welche von den Eiweißkörpern zu den Alloxurkörpern herüberleitet: bildet ja doch der Imidazolkern einen Teil des Purinkernes 

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß selbst bei reichlicher Zufuhr von Histidin in den Organismus des Hundes keine deutliche Vermehrung der Purinbasen und der Harnsäureausscheidung bemerkbar wird; offenbar wird das Histidin verbrannt und sein Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden[2]). Auf welchem Wege sein Abbau erfolgt, ist unbekannt.

Daß beim bakteriellen Abbau des Histidins einerseits Imidazolylpropionsäure, anderseits Imidazolyläthylamin auftreten kann, daß also seine Alaningruppe einerseits zu Propionsäure desamidiert, andererseits unter Kohlensäureabgabe zu Äthylamin umgewandelt werden kann[3]), habe ich schon berichtet.

Es mag erwähnt werden, daß der rätselhafte Histidinkomplex ganz unvermuteterweise auch am (— sit venia verbo! —) anderen Ende der physiologisch-chemischen Welt aufgetaucht ist. Man hat einen neuen wichtigen Bestandteil des Fleischextraktes kennen gelernt, der hinsichtlich seiner Menge unter den nichteiweißartigen Bestandteilen des Muskels im Vordergrunde steht: das Karnosin, und wird dieses von seinem Entdecker

1) F. Knoop und A. Windaus, Hofmeisters Beitr. **7**, 144 (1909). A. Windaus und F. Knoop, ibid. **8**, 407 (1906). F. Knoop, ibid. **10**, 111 (1907). A. Pauly, Z. f. physiol. Chemie **42**, 508 (1904). S. Fränkel, Hofmeisters Beitr. **8**, 156 (1906).

2) E. Abderhalden und H. Einbeck, Z. f. physiol. Chem. **62**, 322 (1909) Dieselben und J. Schmid, ibid. **68**, 395 (1910). K. Kowalewsky, Biochem. Z. **23**, 1 (1909).

3) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chem. **65**, 504 (1910).

Gulewitsch[1]) als ein natürlich vorkommendes, aus Histidin und Alanin zusammengesetztes Dipeptid aufgefaßt.

Weite Perspektiven eröffnet eine Beobachtung von *Knoop* und *Windaus*[2]), welche die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen der Entstehung des Imidazolkernes und dem Abbau der Kohlehydrate erschließt. Läßt man unter gewissen Versuchsbedingungen Ammoniak im Sonnenlichte auf Traubenzucker einwirken, so erhält man große Mengen von Methylimidazol. Als Zwischenprodukte sind das Methylglyoxal $\begin{matrix}CH_3\\|\\CO\\|\\COH\end{matrix}$ und der Formaldehyd anzusehen, die mit Ammoniak leicht unter Bildung des Imidazolringes reagieren:

$$\begin{matrix}CH_3{-}CO\\|\\COH\end{matrix} + \begin{matrix}NH_3\\NH_3\end{matrix} + \begin{matrix}O\\\diagdown\\H\end{matrix}\!\!>\!C{-}H = \begin{matrix}CH_3{-}C{=\!=}NH\\|\quad\quad\diagdown\\CH{-}N\quad\quad CH\end{matrix} + 3H_2O$$

Methylglyoxal, Ammoniak, Formaldehyd, Methylimidazol.

Ob analoge Vorgänge etwa beim Aufbau des Histidinkomplexes im Eiweißmoleküle wirklich mitspielen, vermag nun freilich heute niemand zu sagen. Immerhin sind derartige Beobachtungen geeignet, die Aufmerksamkeit der Forscher nach einer bestimmten Richtung hinzulenken und den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zu bilden.

Ein Postulat für eine Weiterentwicklung dieses Kapitels der Physiologie bildet die Ausarbeitung einer exakten Methode der Histidinbestimmung. Vielleicht bietet die Möglichkeit, das Histidin als schwerlösliches Pikrolonat zu fällen[3]), ein Substrat für die Ausarbeitung eines solchen. (Die Pikrolonsäure ist ein Pyrazolonderivat, in dem die Stammverbindung $\begin{matrix}CH{-}CH_2\\\|\quad\quad|\\N\quad CO\\\diagdown\quad/\\NH\end{matrix}$ an drei Stellen durch die Methyl, Nitro- und Nitrophenylgruppe substituiert erscheint.)

Tryptophan. Wir gelangen nunmehr zur Besprechung des Tryptophans, welches den eigentlichen »chromogenen« Komplex des Eiweiß-

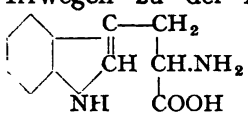
1) W. Gulewitsch, Z. f. physiol. Chemie **50**, 535 (1907).

2) F. Knoop und A. Windaus, Hofmeisters Beitr. **6**, 392 (1906).

3) P. Brigl (Physiol. Inst. Univ. Berlin), Z. f. physiol. Chemie **64**, 337 (1910).

moleküls darstellt. Die Existenz eines solchen ist längst aus verschiedenen, den Eiweißkörpern eigentümlichen Farbenreaktionen erschlossen worden. Die Reindarstellung des Komplexes im kristallisierten Zustande ist jedoch erst vor 10 Jahren *Hopkins* und Cole gelungen, und zwar auf Grund der Beobachtung, daß derselbe durch Quecksilbersulfat aus schwefelsaurer Lösung niedergeschlagen werden kann [1]).

In der Deutung dieser Verbindung ist man nach mannigfachen Irrwegen zu der Formel einer l-Indolaminopropionsäure



gelangt. Die größten Verdienste bei dieser Feststellung hat sich *Alexander Ellinger* in Königsberg erworben, der die Reihe seiner einschlägigen wichtigen Untersuchungen durch die elegante Synthese eines dl-Tryptophans gekrönt hat [2]). Vom Indolaldehyd ausgehend, wurde die aliphatische Seitenkette in der Weise ergänzt, daß man den Aldehyd mit Hippursäure kondensierte:

$$C_8H_6N.C\langle\!\langle{}^{H}_{O} + \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH_2}}.NH.CO.C_6H_5 \longrightarrow C_8H_6N.CH = \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{C}}.NH.CO.C_6H_5.$$

Dieses Produkt wurde durch Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung unter Absprengung der Benzoylgruppe in Indolalanin oder Tryptophan $C_8H_6N{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH}}.NH_2$ übergeführt.

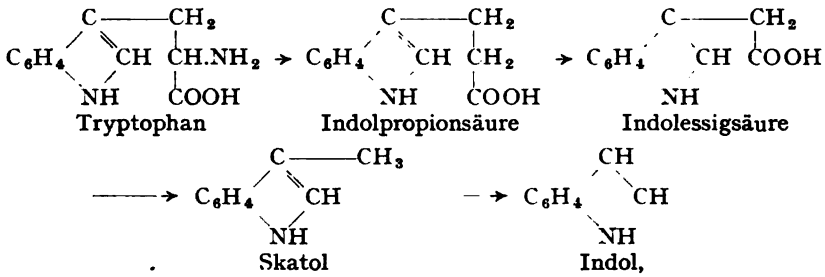
Damit ist also dieses Problem in gedeihlicher Weise zum Abschlusse gelangt und auch eine ganze Reihe von Indolderivaten, die bei der Eiweißfäulnis entstehen und die den Chemikern viel Arbeit verursacht hatten, ist in einen übersichtlichen Zusammenhang gebracht worden. Ich meine die Indolpropionsäure und Indolessigsäure, das Indol und Skatol. Die erstgenannte Säure ist seinerzeit von *Nencki*, die zweite von den Brüdern *Salkowski* entdeckt worden; doch wurden sie irrtümlicherweise als Skatolessigsäure und Skatolkarbonsäure gedeutet.

---

1) **Literatur über Tryptophan:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 29—31. 1911. E. Abderhalden, Handb. d. Biochem. **1**, 401—404 (1909). Ch. Porcher, Biochem. Zentralbl. **9**, 725 (1910).

2) A. Ellinger und C. Flammand, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3029 (1907) und Z. f. physiol. Chemie **55**, 8 (1908).

Ihr Zusammenhang mit dem Tryptophan findet im folgenden Schema seinen einfachen Ausdruck:



wobei allerdings zu bemerken ist, daß ein physiologischer Übergang von Skatol in Indol sich als unwahrscheinlich herausgestellt hat.

Neben dem Tryptophan hat man in tryptischen Verdauungsgemischen ein sauerstoffreiches Derivat desselben, das »Oxytryptophan«, angetroffen, welches die charakteristische Bromfärbung nicht mehr gibt und beim Erhitzen mit Salzsäure einen Chinolingeruch entwickelt. Die Konstitution desselben ist noch nicht festgestellt[1]).

Es wäre natürlich von großer Wichtigkeit, die Menge des in einem Eiweißkörper enthaltenen Tryptophankomplexes genau ermitteln zu können. Doch ist dieses Problem bisher nicht gelöst worden, trotzdem es an schwer löslichen und gut abtrennbaren Verbindungen des Tryptophans nicht mangelt, z. B. ist das Pikrolonat schwer löslich und gut charakterisiert[2]). Die Hauptschwierigkeit liegt wohl in der Labilität des Tryptophans, das, zum Unterschiede von anderen Eiweißspaltungsprodukten, bereits einer energischen Säurehydrolyse keinen Widerstand zu leisten vermag und nur bei der milderen tryptischen Fermentspaltung auftaucht. Es erscheint aber nicht aussichtslos, mit Hilfe des Spektrophotometers zu einer quantitativen Tryptophanbestimmung zu gelangen[3]) und eine der zahlreichen Farben-

1) E. Abderhalden und M. Kempe, Z. f. physiol. Chemie **52**, 207 (1907). E. Abderhalden und Baumann, ibid. **55**, 411 (1908).

2) M. Mayeda (Physiol. Inst. Heidelberg), Z. f. physiol. Chemie **51**, 261 (1907).

3) F. Bardachzi (Med.-chem. Lab. Prag), Z. f. physiol. Chemie **48**, 145 (1906), vgl. auch: P. A. Levene und C. A. Rouiller, Journ. of biol. Chem. **2**, 481 (1907).

reaktionen dieses »chromogenen« Komplexes dazu nutzbar zu machen.

Wir haben davon eine genügende Auswahl: Neben der Reaktion von *Adamkiewicz* mit Schwefelsäure und Eisessig und der verbesserten Form derselben, der *Hopkins - Coleschen* Glyoxylsäurereaktion, die altbekannte Violettfärbung mit Chlor- und Bromwasser. Ferner verursacht das Tryptophan eine Purpurfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes. Es ist dies eine Reaktion des darin enthaltenen Pyrrolkomplexes, ebenso wie dies auch bei der Farbenreaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd $C_6H_4\langle^{N(CH_3)_2}_{COH}$ [1]) und anderen aromatischen Amiden der Fall ist. Ferner gibt Formaldehyd[2]) bei Gegenwart von Schwefelsäure eine charakteristische Reaktion mit Proteiden, welche an dieselbe Gruppe geknüpft ist.

Harnindikan.

Die Frage, was aus dem Tryptophankomplexe im Organismus wird, leitet uns zum Probleme des Harnindikans hinüber[3]). Die Literatur über diesen Gegenstand ist zwar sehr umfangreich; dank den erfolgreichen Bemühungen von *Jaffe*, *Ellinger* und ihren Mitarbeitern hat sich das Problem aber soweit geklärt, daß das Wesentliche darüber eigentlich mit wenigen Worten gesagt ist.

Durch bakterielle Zersetzung des Tryptophankomplexes der Eiweißkörper wird das Alanin von der Indolgruppe abgetrennt, und diese letztere tritt im Harne, gepaart mit Schwefelsäure oder auch mit Glukuronsäure, als Indoxyl $C_6H_4\langle^{CH}_{NH}\rangle C(OH)$ auf. Läßt man auf den indoxylhaltigen Harn Oxydationsmittel einwirken, so vereinigen sich zwei derartige Indoxylkomplexe und liefern den schönen blauen Indigofarbstoff:

$$C_6H_4\langle^{CO}_{NH}\rangle C \;=\!=\!=\; C\langle^{CO}_{NH}\rangle C_6H_4.$$

1) E. Rhode (Klinik Fr. Müller, München), Z. f. physiol. Chemie **44**, 161 (1905).

2) O. Rosenheim, Biochem. Journ. **1**, 233 (1906). H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **2**, 289 (1906). S. F. Acree, Amer. Chem. Journ. **37**, 604 (1907).

3) **Literatur über Harnindikan:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. **3** I, 610–615 (1910). F. Samuely, ibid. **1**, 771—778 (1909). H. Scholz, Inaug.-Diss. Königsberg 1903. M. Jaffe, Deutsche Klinik **11**, 199 (1907).

Der Übergang von Tryptophan in Indoxyl erfolgt allem Anscheine nach nur unter der Mitwirkung bakterieller Zersetzungsvorgänge; und zwar vor allem im Darme, aber auch in Ausnahmsfällen bei pathologischen Fäulnisvorgängen an anderen Orten; z. B. bei Lungengangrän und putriden Erkrankungen der Harnorgane u. dgl. Wird das Tryptophan Tieren subkutan oder per os beigebracht, so bleibt der Übergang in Indoxyl aus. Jede Stauung des Dünndarminhaltes, in weit geringerem Maße eine solche des Dickdarminhaltes, steigert die Indoxylausscheidung. Eine solche Stauung kann in eleganter Weise durch »Darmgegenschaltung« künstlich erzeugt werden, indem eine Darmschlinge aus ihrer Kontinuität getrennt, umgedreht und wieder so eingefügt wird, daß ihre Peristaltik nunmehr den normalen Darmbewegungen entgegenarbeitet[1]).

Keine der Angaben über vermehrte Indolxylbildung, die angeblich unabhängig von der Eiweißfäulnis, infolge Störungen intermediärer Stoffwechselvorgänge beim Hunger, nach Zuckerstich, bei Vergiftung mit Oxalsäure, Phloridzin u. dgl. vorkommen soll, vermochte der Kritik durchaus standzuhalten[2]). Eher wäre vielleicht an eine Abhängigkeit der Indikanausscheidung von der Leberfunktion zu denken[3]).

Es ist leicht verständlich, daß Erkrankungen des Dünndarmes der verschiedensten Art, wie z. B. Gastroenteritis, Typhus, Darmtuberkulose, Cholera usw., geeignet sind, die Eiweißfäulnis im Darme und damit auch die Indoxylausscheidung zu vermehren. Am stärksten ist die »Indikanurie« bei Fleischkost. Reichliche Zufuhr von Kohlehydraten kann herabsetzend wirken, da die saure Gährung derselben der Fäulnis entgegenzuwirken vermag. Auch sind keineswegs alle Eiweißkörper in bezug auf die Erzeugung der Indikanurie gleichwertig; diejenigen vielmehr, bei denen eine äußerst schwache Reaktion von *Adam-*

1) A. Ellinger und M. Gentzen, Hofmeisters Beitr. **4**, 171 (1903). A. Ellinger und W. Prutz, Z. f. physiol. Chemie **38**, 399 (1903).

2) A. Ellinger, Z. f. physiol. Chemie **39**, 44 (1903).

3) W. v. Moraczewski (Lemberg), Arch. f. Verdauungskrankh. **17**, 23 (1911).

kiewicz ein Fehlen des Tryptophankomplexes anzeigt, sind nicht befähigt, Indoxyl zu bilden[1]).

Die Relation zwischen Harnindikan und Darmindol scheint keine ganz einfache zu sein[2]). Man muß nicht etwa glauben, daß das ganze in einem Eiweißkörper in Form von Tryptophan enthaltene Indol als Harnindikan zum Vorscheine kommt. Auch wenn Indol einem Kaninchen subkutan beigebracht wird, erscheint kaum ein Drittel davon als indigobildende Substanz im Harne; vielleicht wird es teilweise in den Darmkanal ausgeschieden[3]). Leichter scheint sich die Indoxylbildung zu vollziehen, wenn das Indol direkt in eine Mesenterialvene injiziert wird. Bei der Umwandlung des Indols in Indoxyl scheint die Leber beteiligt zu sein; zum mindesten bleibt sie bei entleberten Fröschen aus[4]).

Indikanbestimmung.

Eine exakte Behandlung aller derartiger Fragen setzt natürlich die Möglichkeit voraus, sowohl das Harnindikan als auch das Kotindol nicht nur mit Sicherheit nachweisen, sondern auch quantitativ bestimmen zu können.

Die größte Schwierigkeit bei ersterem Probleme besteht in der Möglichkeit, die Oxydation zu weit zu treiben, so daß ein Teil des Indoxyls in Isatin $C_6H_4\langle{}^{CO}_{N}\rangle C(OH)$ übergeht, welches nun seinerseits sich mit dem Reste des Indoxyls zu »Indigorot« verbinden kann[5]). Man hat den ursprünglich von *Jaffe* für die Indikanprobe empfohlenen Chlorkalk durch andere Oxydationsmittel ersetzt. *Obermayer* empfiehlt eisenchloridhaltige Salzsäure, *Gürber* eine Osmiumsäurelösung[6]); *Salkowski*[7]) empfiehlt kupfersulfathaltige

1) F. P. Underhill, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 176 (1905).

2) Moraczewski, Arch. f. Verdauungskrankh. **14**, 375 (1908). Vgl. M. Kauffmann, Z. f. physiol. Chem. **71**, 168 (1911).

3) F. Großer (Chem. Labor. Pathol. Inst. Berlin), Z. f. physiol. Chem. **44**, 320 (1905). F. Blumenthal und E. Jacoby, Biochem. Z. **29**, 472 (1910).

4) Ch. Gautier und Ch. Hervieux, Journ. de Physiol. **9**, 593 (1907).

5) A. Ellinger, Z. f. physiol. Chem. **41**, 20 (1904), vgl. daselbst die ältere Literatur und die Kontroverse mit Bouma sowie mit Maillard.

6) Gürber, Münchener Med. Wochenschr. 1905. 1578.

7) Imabuchi (Chem. Abt. Pathol. Inst. Berlin), Z. f. physiol. Chem. **60**, 502 (1902). Salkowski, ibid. **57**, 519 (1908).

konzentrierte Salzsäure und hebt hervor, daß ein Überschuß davon weniger schädlich sei, als ein solcher von *Obermayers* Reagens. *Nicolas*[1]) versetzt den Harn mit Salzsäure und Furfurol und extrahiert das fluoreszierende Kondensationsprodukt, welches Indoxyl mit diesem letzteren liefert, mit Schwefelkohlenstoff usw.

Zur quantitativen Indikanbestimmung im Harne empfiehlt sich eine der Modifikationen, die für das *Wangsche* Verfahren angegeben worden sind. Das Harnindikan wird durch eisenchlorid- oder kupfersulfathaltige Salzsäure in Indigo übergeführt, dieses mit Chloroform ausgeschüttelt und durch Titration und Permanganat (wobei Entfärbung erfolgt) bestimmt[2]).

Die quantitative Bestimmung des Indols in dem aus dem Darminhalte gewonnenen Destillate kann nach *Herter* und *Foster*[3]) derart erfolgen, daß man dasselbe mit naphthochinonsulfosaurem Natron und Alkali versetzt; es entsteht ein blaues Kondensationsprodukt, das mit Chloroform ausgeschüttelt und kolorimetrisch bestimmt werden kann und das sich auch zur Trennung des Indols vom Skatol eignet.

Moraczewski[4]) wiederum führt das Indol im Harndestillate in Nitrosoindol über und vergleicht die Färbung auf kolorimetrischem Wege mit einer Nitrosoindollösung von bekanntem Gehalte.

Zum Nachweise und zur quantitativen Schätzung des Indols können auch die schönen Farbenreaktionen dienen, welche zahlreiche aromatische Aldehyde (z. B. Protokatechualdehyd, Nitrobenzaldehyd, Dimethylamidobenzaldehyd, Zimtaldehyd, Vanillin, Safrol ebenso wie der Formaldehyd mit demselben geben[5]).

Ich darf diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne das Thema

1) E. Nicolas, C. R. Soc. de Biol. **60**, 183 (1906).

2) A. Ellinger, Z. f. physiol. Chem. **38**, 178 (1903). Imabuchi, l. c.

3) C. A. Herter und M. L. Foster, Journ. of biol. Chem. **1**, 257 (1906); **2**, 267 (1906).

4) Moraczewski, Arch. f. Verdauungskrankh. **14**, 377 (1908).

5) Vgl. K. Konto, Z. f. physiol. Chemie **48**, 185 (1906). Blumenthal, Biochem. Z. **19**, 521 (1909). H. Seidelin, Journ. of Hyg. **11**, 118 (1911).

Skatolrot, Urorosein und Indolessigsäure.

der Harnfarbstoffe unbekannter Konstitution von der Kategorie des Skatolrots und des Uroroseins wenigstens gestreift zu haben. Es ist stets eine mißliche Sache, wenn man über unklare Dinge eine klare Auskunft geben soll. Ich will mich daher damit begnügen, einige Punkte, die mir wesentlich scheinen, so gut ich sie verstanden habe, zu betonen.

Wesentlich scheint mir zunächst folgende Feststellung *Jaffes*[1]): Wird das Destillat aus einem oder mehreren Litern Menschenharns mit Äther ausgeschüttelt, so findet sich im Rückstande des Ätherextraktes Indol. Dieses kann nicht aus dem Indoxyl des Harnes und auch nicht aus der Indolessigsäure (s. u.) stammen. Dagegen enthält der Harn ein Chromogen, das allem Anscheine nach, ebenso wie das daraus entstehende sogenannte »Skatolrot«, bei der Destillation mit Wasser oder verdünntem Alkali Indol abspaltet.

Das Skatolrot ist in neuerer Zeit insbesondere von *Porcher* und *Hervieux* sowie von *Staal* studiert worden[2]). Das Skatol $C_6H_4\langle^{C.CH_3}_{NH}\rangle CH$ scheint im Darme durch anders geartete Fäulnisvorgänge zu entstehen, als das Indol. So ist z. B. der Bacillus coli communis befähigt, Indol zu bilden, während Skatol gar nicht oder nur in Spuren entsteht. Man ist daher von der Meinung, das Skatol sei eine Vorstufe des Indols, zurückgekommen und hat sich die Annahme, daß das Skatol nach seiner Resorption durch Verlust seiner Methylgruppe in Indol übergeht und als Indikan im Harne erscheint, als irrig erwiesen. Tatsächlich bewirkt subkutan oder per os beigebrachtes Skatol das Auftreten von »Skatolrot« im Harne. Es ist dies ein Farbstoff, dessen Chromogen in geringen Mengen auch im normalen Harne vorkommt. Wird solcher Harn mit konzentrierter Salzsäure und einem Oxydationsmittel versetzt, so geht er in einen roten Farbstoff über, der von etwa gleichzeitig auftretendem Indigo durch seine Unlöslichkeit in Chloroform leicht getrennt und unterschieden werden kann. Dieser Farbstoff, der sich in roten Flocken aus dem Harne abscheiden kann, dürfte auch mit dem Urorosein von

1) M. Jaffe, Arch. f. exper. Pathol. **56** (Schmiedeberg, Festschrift), 219 (1908).

2) **Literatur:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. **1**, 617 (1910).

Nencki und *Sieber* und möglicherweise auch mit dem sogenannten Uroerythrin identisch sein[1]). Die in den meisten Lehrbüchern mit großer Ausführlichkeit auseinandergesetzte Meinung, daß das Skatolrot von einer Skatoxylschwefelsäure oder Skatoxylglykuronsäure herrühre, ruht auf einer sehr unsicheren Basis.

Sehr interessant ist nun die Feststellung von *Ellinger* und *Flammand*[2]), daß das Urorosein und wahrscheinlich auch das Skatolrot in die Klasse der neuentdeckten Triindylmethanfarbstoffe gehört. Wird z. B. Indolaldehyd mit mäßig konzentrierter Mineralsäure erhitzt, so färbt sich die Lösung bald intensiv rot, und nach mehrere Minuten langem Kochen scheidet sich beim Erkalten der Lösung ein in schönen gewundenen Nadeln kristallisierender roter Farbstoff ab, dessen Leukoverbindung als Triindylmethan $HC\langle^{C_8H_6N}_{C_8H_6N}_{C_8H_6N}$ erkannt worden ist. Es liegt am nächsten, anzunehmen, daß diese Leukoverbindung entsteht, indem Indolaldehyd mit zwei Molekülen Indol zusammentritt:

$$C_8H_6N.CHO + \begin{matrix}C_8H_7N\\C_8H_7N\end{matrix} = C_8H_6.CH\langle^{C_8H_6N}_{C_8H_6N}.$$

Das Triindylmethan ist aber ganz analog zusammengesetzt wie etwa das Leukanilin $H.C\langle^{C_6H_4.NH_2}_{C_6H_4.NH_2}_{C_6H_4.NH_2}$. Durch diese Entdeckung haben nunmehr auch die Triphenylmethanderivate, welche bekanntlich in der Farbstoffindustrie und der Färbetechnik eine ungeheuere Rolle spielen, für die physiologische Chemie aber bisher bedeutungslos waren, auch in dieser das Bürgerrecht erworben.

Ein weiterer wichtiger Fortschritt, über den ich zu berichten habe, ist der von *Herter*[3]) geführte Nachweis des Auftretens von Indolessigsäure im Harne. Es ist das dieselbe Säure, welche *E. Salkowski* schon vor Jahren bei der Eiweißfäulnis aufgefunden und irrtümlicherweise als Skatolkarbonsäure be-

1) Ch. Porcher et Ch. Hervieux, Journ. de Physiol. **7**, 787 u. 812 (1905). P. Staal, Z. f. physiol. Chem. **46**, 236 (1903).

2) A. Ellinger und C. Flammand, Z. f. physiol. Chem. **62**, 276 (1909); **71**, 7 (1911).

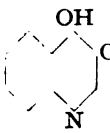
3) C. A. Herter, Journ. of biol. Chem. **4**, 239 u. 253 (1908).

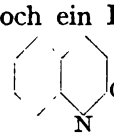
zeichnet hat. *Herter* untersuchte nun den Harn eines an Darmstörungen leidenden Kindes, der eine auffallend schöne Uroroseinreaktion[1]) aufwies: d. h. eine Rotfärbung beim Erwärmen mit Mineralsäure. Es stellte sich nun heraus, daß die Uroroseinreaktion nichts anderes ist, als eine Reaktion der Indolessigsäure, welche sich bei gleichzeitiger Gegenwart von Nitriten und von Mineralsäure abspielt. Das Auftreten von Nitriten im Harne ist aber eine bekannte Erscheinung, die auf einem durch Bakterienwirkung hervorgerufenen Reduktionsvorgange beruht. Es dürfte sich auch vermutlich in diesem Falle um einen Kondensationsvorgang unter Bildung eines Triindylmethanderivates handeln. *Ellinger* hat eine nähere Untersuchung dieses Farbstoffes in Aussicht gestellt.

So können wir denn mit Befriedigung die Tatsache feststellen, daß auch in diesen noch vor kurzem in hoffnungsloses Dunkel gehüllten Winkel der physiologischen Chemie einige Lichtstrahlen gedrungen sind.

Kynurensäurebildung.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Tryptophanprobleme steht die Frage der Kynurensäurebildung. Die von *Liebig* schon vor mehr als 50 Jahren im Hundeharne entdeckte Kynurensäure[2]) ist eine γ-Oxy-β-chinolinkarbonsäure



Da die Synthese dieser Substanz bereits gelungen ist, besteht über die Konstitution derselben nicht der mindeste Zweifel. Wir sind gewohnt, dem Chinolinkomplexe unter den Stoffwechselprodukten der Pflanze sehr häufig zu begegnen; gehört doch die Mehrzahl der Pflanzenalkaloide zu den Pyridin- oder Chinolinderivaten. Dagegen ist ein Chinolinring unter den Produkten des Tierkörpers ein ganz ungewohnter Anblick. Mir ist eigentlich nur noch ein Beispiel eines solchen erinnerlich: das Methylchinolin 

, das von *Aldrich*

1) **Literatur über Urorosein:** Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 742 (1909). V. Arnold, Z. f. physiol. Chem. **71**, 1 (1911).

2) **Literatur über Kynurensäure:** A. Ellinger, Handb. d. Biochem. **3**, I, 618 (1910). F. Samuely, ibid. **1**, 780 (1909).

und *Jones*[1]) in der Analdrüse des amerikanischen Stinktieres entdeckt worden ist.

Die Kynurensäure ist bisher nur im Harne des Hundes und eines nahen Verwandten desselben, des amerikanischen Wüstenwolfes, des Coyote, gefunden worden[2]). Es handelt sich zweifellos um ein Produkt des Eiweißzerfalles, das sich, wie wir aus den Arbeiten von *L. B. Mendel* und *Jackson*, *Gläßner* und *Langstein*, sowie insbesondere aus den Untersuchungen *Ellingers*[3]) gelernt haben, vom Tryptophan herleitet. Reichliche Eiweißnahrung und Vergiftungen, welche den Eiweißzerfall steigern, vermehren die Kynurensäureausscheidung. Dieselbe ist, zum Unterschiede vom Harnindikan, unabhängig von der Eiweißfäulnis im Darme; dagegen scheint die Kynurensäurebildung mit der Ausschälung des Tryptophankomplexes aus dem Eiweißkomplexe durch die Wirksamkeit des tryptischen Fermentes zusammenzuhängen; zum mindesten nimmf die Ausscheidung der Kynurensäure nach Pankreasexstirpation ab. Der Zusammenhang zwischen Tryptophan und Kynurensäure ist von *Ellinger* durch Fütterungsversuche direkt erwiesen worden. Interessanterweise scheiden auch Kaninchen, in deren Harne unter normalen Verhältnissen keine Kynurensäure vorkommt, solche nach Verfütterung von Tryptophan aus. Dagegen ist es nicht gelungen, die Ausscheidung der Säure bei Menschen oder Katzen[4]) künstlich hervorzurufen. Über den Ort der Kynurensäurebildung ist nur soviel bekannt, daß dieselbe keinesfalls auf die Leber beschränkt ist; denn auch bei Hunden mit *Eckscher* Fistel vollzieht sie sich ungestört[5]).

Die Art, wie das Tryptophan im Tierkörper in Kynurensäure übergeht, ist noch nicht ganz aufgeklärt. Man wird sich, wie *Ellinger*[6]) meint, vorstellen müssen, daß der dreigliedrige

1) J. B. Aldrich und W. Jones, Journ. of experim. Med. **2**, 439 (1897).

2) R. E. Swain, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 30 (1905).

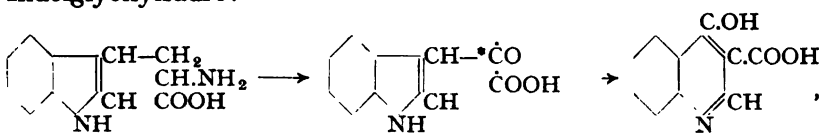
3) A. Ellinger, Z. f. physiol. Chemie **43**, 323 (1909) und Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1801 (1904); **39**, 2515 (1906).

4) J. W. Brysch, Diss. Bern. 1907, zit. Jahresber. f. Tierchem. **37**, 350.

5) E. Abderhalden, E. S. London und L. Pincussohn, Z. f. physiol. Chem. **62**, 139 (1909).

6) A. Ellinger, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 2517 (1906).

Alaninkomplex, welcher im Tryptophan dem Indolringe anhängt, zu einem zweigliedrigen Komplexe oxydiert wird, vielleicht zu Indolglyoxylsäure:



und nun könnte man sich vorstellen, daß das mit dem Sternchen bezeichnete Kohlenstoffatom der Seitenkette in den sich öffnenden Fünferring hineinschlüpft und ihn dadurch in einen Sechserring umgestaltet, während gleichzeitig die Karboxylgruppe an Ort und Stelle hängen bleibt. So würde sich die γ-Stellung des Hydroxyls und die β-Stellung des Karboxyls in ungezwungener Weise erklären. Vielleicht spielt sich aber der Vorgang auch in der Art ab, daß gleichzeitig mit dem Chinolinringschlusse die Oxydation in γ-Stellung erfolgt. Darüber müssen weitere Untersuchungen noch genauere Auskunft geben.

Die Erkenntnis dieser Verhältnisse macht die Annahme eines Pyridinkernes im Eiweißmoleküle, die namentlich aus dem Auftreten von Pyridin bei der Reduktion der durch Säurewirkung aus Eiweiß erhältlichen »Melanoidine« erschlossen worden ist[1]), ganz überflüssig und zeigt auch vielleicht gleichzeitig den Weg an, wie der genetische Zusammenhang zwischen den in der Pflanze vorkommenden Pyridin- und Chinolinringen der Alkaloide mit den zyklischen Zerfallsprodukten der Proteine verstanden werden könnte.

Halogenbindende Systeme in Eiweißkörpern.

Im Anschlusse an die Besprechung der zyklischen Komplexe im Eiweißmoleküle muß noch das Problem der halogenbindenden Systeme in Eiweißkörpern zur Erörterung gelangen.

Wir wissen einerseits, daß Eiweißkörpern durch entsprechende Jod- oder Brombehandlung in halogenisierte Derivate übergeführt werden können[2]); anderseits kommen aber halogenhaltige Eiweißkörper in präformiertem Zustande in der Natur ziemlich verbreitet vor.

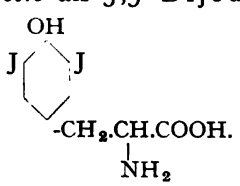
1) F. Samuely, Hofmeisters Beitr. **2**, 355 (1905).

2) **Literatur über Halogeneiweiß:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 137—142. 1911.

Nun wissen wir aber auch, daß im allgemeinen zyklische Komplexe aliphatischen gegenüber durch die Leichtigkeit ausgezeichnet sind, mit der sie Jod oder Brom in sich aufnehmen. Während bekanntlich viele zyklische Verbindungen befähigt sind, Jod oder Brom direkt zu addieren, wenn sie einfach mit einer Lösung derselben in Berührung kommen, bedarf es durchwegs verwickelterer Vorgänge und verschiedener Umwege, um Halogene in eine aliphatische Kette hineinzupraktizieren. Es war daher von vornherein außerordentlich wahrscheinlich, daß die Jod- oder Bromaufnahme sowohl in den natürlichen wie in den künstlichen Halogeneiweißderivaten an die zyklischen Komplexe des Proteinmoleküles gebunden ist.

Von den natürlich vorkommenden Jodeiweißverbindungen haben die folgenden ein besonderes Interesse gewonnen: Zunächst das von *Baumann* entdeckte, von *Oswald* genau studierte Jodeiweiß der Schilddrüse, von dem (ebenso wie von dem durch Säurespaltung daraus gewonnenen Jodothyrin) später noch ausführlich die Rede sein soll. Sodann gehört das Achsenskelett der Gorgoniden[1]) hieher, schöner Weichkorallen, die in Gestalt zierlicher Bäumchen am Meeresboden wurzeln; endlich sind es viele marine Schwämme, die in ihrem Parenchyme ansehnliche Jodmengen bergen und die vermöge einer besonderen rätselhaften Affinität die minimalen, im Meerwasser enthaltenen Mengen dieses Elementes in sich konzentrieren.

Man hat nun vielfach versucht, festzustellen, in welcher Form das Jod in den natürlich vorkommenden Proteinsubstanzen enthalten sei. Diese Bemühungen waren zunächst bei Untersuchung der jodhaltigen Korallen von Erfolg gekrönt, indem es *Henze* in Neapel[2]) gelungen ist, ein Spaltungsprodukt derselben, die Jodgorgosäure *Drechsels* als 3,5-Dijodtyrosin zu erkennen:



1) **Literatur über die Gerüstsubstanzen der Gorgoniden und Spongien:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. niederer Tiere. S. 445—451. Jena 1903.

2) M. Henze, Z. f. physiol. Chem. **51**, 64 (1907); **72**, 505 (1911).

Im Anschlusse an diese Untersuchung ist es auch kürzlich zwei amerikanischen Forschern, *Wheeler* und *L. B. Mendel*[1]) gelungen, des jodhaltigen Komplexes, welcher in den Badeschwämmen enthalten ist, habhaft zu werden. Sehr jodreiche Badeschwämme aus Florida wurden mit Barytwasser hydrolysiert und der Jodkörper aus der Lösung mittels Silbernitrat als unlösliches Silbersalz abgeschieden; dasselbe konnte durch Salpetersäure vom Halogensilber getrennt werden. Dann wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt; aus dem mit Ätzbaryt zerlegten Niederschlage wurde schließlich eine in Täfelchen krystallisierende Substanz erhalten, die sich wiederum als 3,5-Dijodtyrosin erwies.

Es ist das dieselbe Verbindung, welche auf synthetischem Wege gewonnen werden kann, wenn man Jod auf alkalische Tyrosinlösungen bei gewöhnlicher Temperatur einwirken läßt[2]).

Neben jodhaltigen Korallen sind auch bromhaltige Anthozoen sehr verbreitet. *C. Th. Mörner*[3]), der zahlreiche Korallenskelette sorgfältig auf Brom geprüft hat, fand dieses Element, das der Aufmerksamkeit früherer Untersucher ganz entgangen war, z. B. bei den Anthipatiden in einer Menge von $^1/_4$ bis 4% vor, und er spricht die Vermutung aus, daß der Jodgorgosäure wahrscheinlich eine analog zusammengesetzte Bromgorgosäure entsprechen dürfte, deren wechselnde Menge beim Aufbaue des Korallenskeletts dessen wechselnden Bromgehalt bedingt. Doch scheint die Reindarstellung desselben bisher nicht gelungen zu sein.

Man hatte sich lange Zeit vergeblich bemüht, analoge Spaltungsprodukte auch aus Jodthyreoglobulin und aus künstlichen Jodeiweißkörpern zu gewinnen. *Oswald*[4]) in Zürich, der das jodhaltige Schilddrüseneiweiß in dieser Richtung sehr sorgfältig untersucht und der Wirkung von Trypsin, Erepsin, Autolyse, Fäulnis u. dgl. unterworfen hat, fand schließlich einen so großen Bruchteil des Jods in ionisierter Form vor, daß man

1) H. L. Wheeler and L. B. Mendel, Journ. of biol. Chem. **7**, 1 (1902) und Biochem. Z. **29**, 417 (1910).

2) H. L. Wheeler and G. S. Jamieson, Amer. Chem. Journ. **33**, 365 (1905).

3) C. Th. Mörner, Z. f. physiol. Chem. **51**, 33 (1907); **55**, 77 (1908).

4) A. Oswald, Arch. f. exper. Pathol. **63**, 263 (1910).

wohl annehmen mußte, das ganze Jod werde beim Zerfalle des Eiweißmoleküles in seine kleinsten Bruchstücke abgespalten. *Carl Neuberg*[1]), der das Jodglidin (ein künstlich jodiertes Pflanzeneiweiß) erst mit 30prozentiger Schwefelsäure im Brutofen digeriert, sodann aber mit Pankreatin verdaut hat, erhielt schließlich ein undeutlich kristallisierendes Kupfersalz, dessen Zusammensetzung an Jodgorgosäure erinnerte, dessen Reindarstellung aber nicht gelungen ist.

Man hat ferner vom Studium des Verhaltens jodierter Eiweißkörper im lebenden Organismus und ihrer im Harne auftretenden Spaltungsprodukte[2]) einige Aufklärung über die Jodbindung im Eiweißmoleküle erhofft.

So haben *Mosse* und *Neuberg*[3]) aus dem Blute und Harn von Tieren, die sie längere Zeit mit Jodeigonnatrium, der Natriumverbindung jodierter Ovalbumine, gefüttert hatten, Jodbenzoesäure und Jodhippursäure isoliert. Nun weiß man aber, daß in Form von Jodproteinen in den Körper eingeführtes Jod seiner Hauptmenge nach als Jodalkali im Harne zum Vorschein kommt. Anderseits aber weiß man auch, daß, wenn normaler Harn unter Jodalkalizusatz konzentriert wird, ein Teil des Jods in organische Bindung übergehen kann[4]). Man wird daher gut tun, sich zu vergegenwärtigen, daß die Jodbenzoesäure vielleicht sekundären Umsetzungen ihre Entstehung verdanken könnte.

Immerhin hat es sich gezeigt, daß nach Verabreichung von Dijodtyrosin und in noch höherem Grade nach Einfuhr eines Dipeptides, welches diese jodierte Aminosäure enthält, Jod in organischer Form im Harne auftreten kann. *Oswald* hat aus dem Harne eine ätherlösliche, in Nadeln kristallisierende, leicht zersetzliche Säure erhalten, welche vermutlich einem im Kern substituierten Phenolkörper entsprechen dürfte, deren Natur aber nicht genauer festgestellt werden konnte[5]).

1) C. Neuberg, Biochem. Z. **26**, 261 (1910).

2) **Literatur:** Vgl. O. v. Fürth und M. Friedmann, Arch. f. exper. Pathol., Schmiedeberg-Festschr. 1908. S. 217.

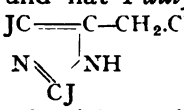
3) M. Mosse und C. Neuberg, Z. f. physiol. Chem. **37**, 427 (1903).

4) D. Vitale, zit. Jahresber. f. Tierchem. **28**, 321 (1898). P. Schürhof, Arch. internat. de Pharmacodyn. **14**, 435 (1905).

5) A. Oswald, Z. f. physiol. Chem. **62**, 399 (1909); **65**, 141 (1910). E. Abderhalden und Slavu, ibid. **61**, 405 (1909).

Schließlich ist es *Oswald* gelungen, aus jodierten Eiweißkörpern, dem Jodalbacid und Jodglidin, durch vorsichtige Barytspaltung nach einem umständlichen Reinigungsverfahren Kristalle von 3—5-Dijodtyrosin in geringer Menge zu erhalten[1]).

Fragen wir uns nun, welche von den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküles außer dem Tyrosin denn überhaupt befähigt sind, direkt Jod aufzunehmen, so ergibt sich, daß dies beim Phenylalanin nicht der Fall ist. *Oswald*[2]) hat gezeigt, daß erst die Gegenwart von Hydroxylen dem Benzolkerne eine leichte Bindungsfähigkeit für Jod verleiht. Nur auf Umwegen gelingt es, Halogenderivate des Phenylalanins herzustellen[3]).

Dagegen gelang es *Neuberg*[4]) leicht, Halogenderivate des Tryptophans zu erhalten. Auch der Imidazolkern des Histidins ließ sich jodieren und hat *Pauly*[5]) eine Anzahl von Derivaten des Dijodhistidins  beschrieben.

Farbstoff des antiken Purpurs.

Zum Schlusse möchte ich es mir nicht versagen, an dieser Stelle über einen der schönsten Erfolge, welchen die Biochemie in den letzten Jahren zu verzeichnen hat, zu berichten. Es ist dies die Konstitutionsermittlung des antiken Purpurfarbstoffes. Bekanntlich nimmt das Sekret der Hypobronchialdrüse bei den sogenannten Purpurschnecken unter der Einwirkung des Lichtes eine schöne rotviolette Färbung an und es hat einige Jahrtausende lang den Mächtigen dieser Erde dazu gedient, den Eindruck ihrer Persönlichkeit durch den Farbenglanz ihrer Gewänder zu erhöhen[6]). Nachdem bereits *Schunck* die Kristallisationsfähigkeit

1) A. Oswald, Z. f. physiol. Chem. **70**, 310, **71**, 200, **72**, 374 (1911). [Aus Jodeigonnatrium konnte dagegen kein Dijodtyrosin gewonnen werden.]

2) A. Oswald, Z. f. physiol. Chemie **58**, 290 (1909).

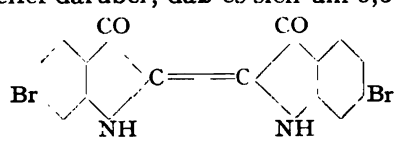
3) H. L. Wheeler und S. H. Clapp, Amer. chem. Journ. **40**, 337, 458 (1908).

4) C. Neuberg, Biochem. Z. **6**, 276. C. Neuberg und Popowsky, ibid. **2**, 357.

5) H. Pauly und Gundermann, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 3990 (1908); **43**, 2243 (1910).

6) **Literatur über den Purpurfarbstoff:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. niederer Tiere, Jena 1903. S. 373—381. Schr vollständige Zusammenstellung der gesamten Bibliographie: A. Dedekind, Ein Beitrag zur Purpurkunde. IV. Bd. Berlin, Mayer u. Müller. 1911. 848 Seiten.

des Purpurfarbstoffes gezeigt hatte, ist es dem hervorragenden Farbstoffchemiker *Paul Friedländer*[1]) in Wien gelungen, das Problem der Purpurkonstitution zu lösen. Dazu mußten nicht weniger als 12000 Purpurschnecken an der Triester Zoologischen Station verarbeitet werden; und zwar geschah dies in der Weise, daß das Sekret ihrer Hypobranchialdrüsen auf Filterpapier aufgestrichen und dieses sodann zur Entwicklung des Farbstoffes belichtet wurde. Das in den gebräuchlichen Extraktionsmitteln unlösliche Produkt wurde mit Benzoesäureäthylester extrahiert, aus Chinolin umkristallisiert und so schließlich in einer Ausbeute von 14 Dezigrammen gewonnen. Die Analyse, verbunden mit synthetischen Versuchen, hat nun die große Überraschung gebracht, daß der antike Purpurfarbstoff ein Bromderivat des Indigo ist, und zwar besteht kein Zweifel darüber, daß es sich um 6,6′-Dibromindigo



handelt, das mit dem synthetisch zugänglichen Produkte der gleichen Konstitution eine vollkommene Übereinstimmung aufweist. In der Purpurdrüse der Schnecken vollzieht sich also ein Bromierungsvorgang, der den zweifellos aus dem Eiweißtryptophan stammenden Indolkomplex in ein Chromogen umwandelt. Wir dürfen also auch den Purpurfarbstoff fortan wohl den zyklischen Eiweißderivaten zuzählen.

Nur in einer Hinsicht hat die Purpurforschung zu einer schmerzlichen Enttäuschung geführt, nämlich hinsichtlich der Schönheit des Purpurfarbstoffes, der uns nunmehr durch die Synthese bequem und in beliebigen Mengen zugänglich geworden ist. Es ist ein mattes Rotviolett, das unseren, an den Glanz der modernen Anilinfarben gewöhnten Augen nicht mehr zu imponieren vermag. Ich fürchte fast, es würde manchem Teilstücke der Herrlichkeit klassischen Altertums ebenso ergehen, wenn man es mit der Exaktheit einer chemischen Synthese vor unseren Augen neu erstehen lassen könnte. Von dem alten Märchenglanze würde vielleicht nicht allzuviel übrig bleiben.

1) P. Friedländer, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 765 (1909) und Monatsh. f. Chemie **30**, 247 (1909).

IV. Vorlesung.

Albumosen und Peptone, Protamine und Histone.

Es gibt wohl wenige Kapitel der physiologischen Chemie, die so sehr geeignet sind, die Schnelligkeit zu veranschaulichen, mit der sich wissenschaftliche Anschauungen im rastlosen Wandel unserer Zeiten ändern, wie die Lehre von den Albumosen und Peptonen. Es stimmt mich immer nachdenklich, wenn ich mir vergegenwärtige, wie wenig von dem allen, was ich als Student mit saurer Mühe mir einst zu eigen gemacht habe, heute noch Geltung besitzt, und wie so viele von den Fragen und Problemen, die noch von der vorigen Physiologengeneration mit Leidenschaft verfochten und umstritten worden sind, für uns heute Sinn und Bedeutung verloren haben. Wie veraltet klingen doch Namen wie Amphopepton, Anti- und Hemigruppe an unser Ohr, an die ein Forscher vom Range *Kühnes* einen guten Teil seiner Lebensarbeit verwandt hatte! Wie vieles von dem, was uns heute beschäftigt und gar wichtig scheint, wird vielleicht schon von der nächsten Generation zum alten Eisen geworfen werden! — Doch das ist nun einmal ein Schicksal, mit dem sich jeder abfinden muß, dem es darum zu tun ist, der Erkenntnis der Natur und ihrer heiligen Kreise zu dienen. So wollen denn auch wir uns darob nicht weiter grämen!

Ältere Fraktionierungsmethoden.

Kühnes Lehre ging bekanntlich dahin, daß bei der Einwirkung proteolytischer Fermente auf Eiweißstoffe zwei Hauptgruppen von neuen Proteinsubstanzen entstehen: die Antigruppe und Hemigruppe, deren Gemenge das »Amphopepton« bildet. Während die peptische Verdauung auf dieser Stufe stehen bleiben sollte, wurde angenommen, daß bei der tryptischen Verdauung zwar die resistente Antigruppe unverändert bleibe, während im

Bereiche der weniger widerstandsfähigen Hemigruppe die Spaltung unter Bildung immer kleinerer Bruchstücke bis zu den Aminosäuren fortschreiten könne.

Als wichtigstes Mittel zur Trennung der bei der enzymatischen Eiweißspaltung zunächst auftretenden hochmolekularen Produkte diente der *Kühneschen* Schule das Verfahren der Aussalzung durch totale oder teilweise Sättigung mit Neutralsalzen. Dieses Verfahren wurde später nach verschiedenen Richtungen hin, insbesondere auch von *Hofmeister* und seinen Schülern ausgestaltet[1]); vor allem wurde das Trennungsverfahren mit Ammonsulfat von *Ernst Pick*[2]), dasjenige mit Zinksulfat-Sättigung von *Edgar Zunz*[3]) in zielbewußter Weise durchgeführt.

Ich möchte nun an der Hand eines Beispieles Ihnen zunächst anschaulich machen, wie sich nach dem von *Pick* geübten Ammonsulfatverfahren die Aufteilung des (durch peptische Verdauung aus Fibrin gewonnenen) Wittepeptons in eine Anzahl von Fraktionen etwa gestaltet hat.

Durch Halbsättigung mit Ammonsulfat wurden zunächst die primären Albumosen gefällt, welche wiederum in die in salzfreiem Wasser unlösliche, durch Dialyse fällbare Heteroalbumose *Kühnes*[4]) und die wasserlösliche Protalbumose aufgeteilt werden konnten. Die Heteroalbumose geht leicht in eine koagulierte Modifikation, die »Dysalbumose«, über.

Im Filtrate der primären Albumosen fanden sich die sekundären Albumosen. Dieselben wurden in drei Fraktien aufgeteilt: durch $^2/_3$ Sättigung wurde die »Deuteroalbumose A«, durch nahezu totale Sättigung die »Deuteroalbumose B« und bei weiterem Zusatze von etwas Mineralsäure die »Deuteroalbumose C« gefällt.

1) **Literatur über Albumosen und Peptone:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. S. 98—122. 1911. F. Hofmeister, Ergebn. d. Physiol. **1**, 778—788 (1902). O. Hammarsten, Lehrb. 7. Aufl. S. 125—136. 1910. F. Samuely, Handb. d. Biochem. **1**, 448—471. C. Oppenheimer, Fermente. 3. Aufl. 147—159 (1910).

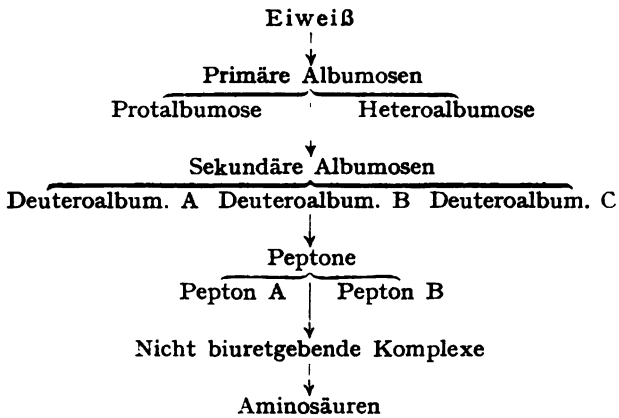
2) E. P. Pick, Z. f. physiol. Chem. **24**, 246 (1897); **28**, 219 (1899) und Hofmeisters Beitr. **2**, 481 (1902).

3) E. Zunz, Z. f. physiol. Chem. **27**, 219 (1899).

4) Vgl. P. A. Levene, D. D. van Slyke and F. J. Buchard, Journ. of biol. Chem. **8**, 269 (1910).

Im Filtrate der sekundären Albumosen fanden sich noch Biuretkörper, die »Peptone«, welche ihrerseits durch Fällung mit ammonsulfatgesättigter Jodkaliumlösung in zwei Fraktionen aufgeteilt werden konnten, sowie auch Substanzen, welche keine Biuretreaktion mehr gaben.

Das alte *Kühnesche* Schema der Eiweißspaltung hatte demnach etwa folgende Ausgestaltung erfahren:



Nun hatte *Pick* weiterhin festgestellt, daß die einzelnen hochmolekularen Bruchstücke hinsichtlich der Elementarkomplexe, aus denen sie sich zusammensetzen, untereinander keineswegs gleichwertig sind. So erwies sich z. B. die Deuteroalbumose A aus Wittepepton durch ihren hohen Gehalt an leicht abspaltbarem Schwefel als »Thioalbumose«, die Deuteroalbumose B durch ihren großen Glukosamingehalt als »Glykoalbumose«; die Deuteroalbumose C war zwar frei von Tyrosin, enthielt jedoch noch reichlich jenen zyklischen Komplex, welcher die Xanthoproteinreaktion verursacht usw.

Neuere Untersuchungen über fermentative Eiweißspaltung.

Die Hoffnung, daß wir es hier mit allgemeingültigen, bei Untersuchung verschiedener Proteinsubstanzen regelmäßig wiederkehrenden Gesetzmäßigkeiten zu tun hätten, ist leider durch die Untersuchungen einer Reihe von Schülern *Hofmeisters* schnell zunichte geworden. Auch hat es sich bald, insbesondere durch die Untersuchungen von *E. Zunz* über die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Produkte herausgestellt, daß obiges Schema schon aus dem Grunde kein richtiges Bild liefert, weil z. B. die Deutero-

albumose B als Anfangsprodukt, die Deuteroalbumose C als Endprodukt der peptischen Verdauung auftreten kann.

Immerhin hat aber die Erkenntnis der qualitativen Verschiedenheit der einzelnen bei der systematischen Eiweißspaltung auftretenden hochmolekularen Produkte auf die weitere Entwicklung der Eiweißforschung sicherlich belebend eingewirkt und zu fruchtbaren Fragestellungen geführt.

Wenn die Salzfällungsmethode den Hoffnungen, welche man einst auf sie gesetzt hatte, nicht gerecht zu werden vermochte, so liegt dies, wie mir scheint, hauptsächlich an zweierlei Umständen:

Es ist einmal außerordentlich schwer, eine vollständige Trennung hochmolekularer Substanzen durch fraktionierte Aussalzung zu bewirken. Eine kolloide Substanz »hüllt« die andere ein und reißt sie in ihre Fällungen mit, derart, daß nur bei sehr oft wiederholtem Lösen und Fällen an eine einigermaßen säuberliche Scheidung zu denken ist[1]).

Anderseits hat sich aber aus der Untersuchung synthetischer Polypeptide seitens der *Fischerschen* Schule die wichtige Tatsache ergeben, daß nicht die Molekulargröße für die Aussalzbarkeit maßgebend ist, sondern der Gehalt an gewissen Aminosäuren. Ein Polypeptid, das Tyrosin, Cystin oder Tryptophan enthält, kann sich als aussalzbar erweisen, ohne ein sehr großes Molekulargewicht zu besitzen, und anderseits kann einem hochmolekularen Komplexe, dem diese Bestandteile fehlen, das Kriterium der Fällbarkeit mangeln. Damit verliert aber jenes Einteilungsprinzip der hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukte in die durch Ammonsulfat fällbaren »Albumosen« und die nicht aussalzbaren »Peptone« seine Berechtigung.

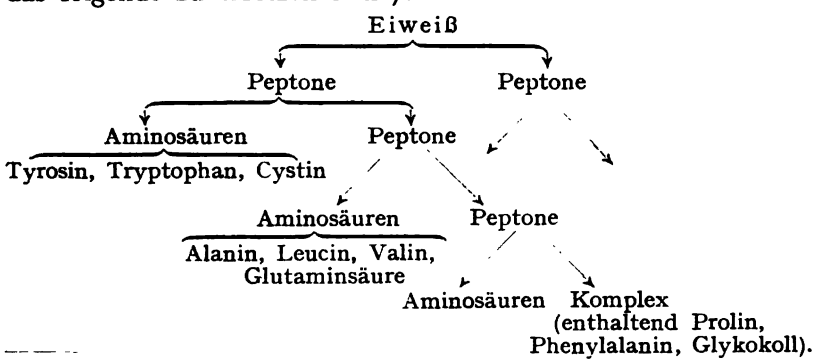
Auch die Vorstellung, daß das ganze Riesenmolekül des Proteins zunächst in einige hochmolekulare Albumosekomplexe zerfällt, daß sich diese weiterhin in die einfacher zusammengesetzten Peptone spalten, bis sich auch diese endlich in ihre Elementarkomplexe, die Aminosäuren, auflösen, vermochte der Kritik nicht standzuhalten. Tatsächlich verhält sich nach den Beobachtungen von *Emil Fischer* und *Abderhalden* die Sache so, daß, wenn

1) Vgl. H. C. Haslam, Journ. of Physiol. **32**, 267 (1905); **36**, 164 (1908).

E. Fischers und Abderhaldens Forschungsresultate.

beispielsweise Kasein oder Edestin der tryptischen Verdauung überlassen wird, das Tyrosin meist schon innerhalb zweier Tage nahezu vollständig aus dem Eiweiß herausgespalten und, vermöge seiner Schwerlöslichkeit, in kristallinischer Form an den Gefäßwänden niedergeschlagen wird. Ungefähr ebenso schnell wird etwa das Cystin und das Tryptophan eliminiert, während die Mehrzahl der aliphatischen Aminosäuren wie das Alanin, Leucin, Valin, die Glutaminsäure ganz allmählich nachfolgen. Das Phenylalanin und das Prolin werden in dem Verdauungsgemische selbst nach langer Dauer der Digestion entweder ganz vermißt oder sie treten doch nur in geringer Menge auf. Diese Aminosäuren, ebenso wie auch das Glykokoll, bleiben in einem Komplexe eingeschlossen, der sich aus dem Verdauungsgemische mit Phosphorwolframsäure niederschlagen läßt und bei totaler Hydrolyse mit rauchender Salzsäure neben geringen Mengen anderer Aminosäuren große Mengen von Prolin, Phenylalanin und Glykokoll liefert. Man wird in diesem Komplexe das »Antipepton« *Kühnes* unschwer erkennen, das nunmehr in modernem Gewande, gewissermaßen geläutert, wieder zum Vorscheine kommt, zum tröstlichen Beweise dafür, daß, allen unvermeidlichen Irrungen und Wirrungen zum Trotze, von dem, was ein echter Naturforscher mit ehrlichem Bemühen der Natur abgerungen hat, zum Schlusse doch immer etwas im dauernden Besitze der Menschheit zurückbleibt.

Das alte Schema der Eiweißspaltung wird demnach etwa durch das folgende zu ersetzen sein[1]):



1) Vgl. die einschlägige **Literatur:** E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. S. 223—226. 1909.

Alles in allem mußte es als eine wenig dankbare Aufgabe erscheinen, aus dem bei der Verdauung auftretenden Gemenge kolloidaler Substanzen charakterisierte hochmolekulare Produkte zu isolieren und *Emil Fischer* hat »die verschiedenen Sorten von Albumosen und Peptonen, mit denen die Physiologen rechnen« geradezu »unentwirrbare Gemische« genannt.

Ein weiterer Fortschritt auf diesem Gebiete war offenbar nunmehr von zwei Seiten her zu erwarten: von der Synthese von Polypeptiden und von dem analytischen Studium einfacherer, bei der Eiweißspaltung auftretender Komplexe.

Hofmeisters Gesichtspunkte.

Was von jeder dieser beiden Arbeitsrichtungen für die Zukunft der Eiweißchemie zu erwarten sei, hat *Hofmeister* in einem neueren Aufsatze objektiv und treffend abgegrenzt[1]):

»Bei den raschen Fortschritten, die die Synthese der Polypeptide unter *Emil Fischer*s Ägide gemacht hat, könnte der Gedanke auftauchen, die Aufklärung des Eiweißaufbaues ganz von dieser Seite zu erwarten. Diese Hoffnung wird sofort zunichte, wenn man die überaus große Zahl der dabei gegebenen synthetischen Möglichkeiten ins Auge faßt, der gegenüber eine noch so umfassende Arbeitstätigkeit nicht ausreicht. Aus vier verschiedenen Aminosäuren können, um ein Beispiel anzuführen, durch einfache unverzweigte Verknüpfung 24 Tetrapeptide, aus 5 Aminosäuren 120 Pentapeptide, aus 6 Aminosäuren 720 Hexapeptide hervorgehen usw. Zieht man weiter die durch Einschaltung von Dikarbonsäuren und Diaminosäuren gegebene Möglichkeit von verzweigten Peptidketten in Betracht und bedenkt überdies, daß die einzelnen Aminosäuren in sehr ungleicher Zahl vertreten sein können, so ergibt sich bei einer Gesamtzahl von etwa 15—19 Aminosäuren, auch wenn man von anderen Eventualfällen (Bildung von Piperazinringen und Anhydriden usw.) absieht, eine unübersehbare Reihe von Möglichkeiten. Die Synthese der Polypeptide wird daher ihr wichtiges, ja oft entscheidendes Votum erst dann abgeben können, wenn die schrittweise vorgenommene Spaltung schon zu bestimmten gut charakterisierten

1) F. Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. Festschr. für O. Schmiedeberg. S. 277. Suppl. 1908.

Albumosen- und Peptonkomplexen geführt hat. Die Bemühung der Physiologen, zu solchen zu gelangen, ist daher auch vom chemischen Gesichtspunkte aus vollauf gerechtfertigt. Überdies wird die Untersuchung solcher gröberer Bruchstücke am besten über die Lücken Aufschluß geben können, die noch in unserer Kenntnis der Bausteine des Eiweißmoleküles bestehen, da sie bei Spaltung solcher Bruchstücke viel leichter zu bemerken sein werden als bei Zerlegung des großen Eiweißmoleküles selbst. Endlich kann auch die physiologisch höchst wichtige Frage, ob die verschiedenen Eiweißkörper wenigstens zum Teil aus gleichartigen Peptidkomplexen aufgebaut sind, nur auf diesem Wege ihre Lösung finden«.

Von dem richtigen Gedanken ausgehend, daß ein einzelnes Trennungsprinzip, sei es nun Fällbarkeit durch Aussalzung, Alkohol, Schwermetalle oder Alkaloidreagentien, der Trennung der Bestandteile eines Peptongemisches nicht zu genügen vermag, hat nun *Hofmeister* eine Reihe solcher Methoden kombiniert. So wurde das Verdauungsgemisch zunächst durch Ammonsulfatsättigung von albumoseartigen Substanzen befreit und das salzgesättigte Filtrat sodann der Reihe nach mit Kupfersulfat, Eisenammoniakalaun und Uranylacetat gefällt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Reaktion annähernd neutral blieb und daß vor Anwendung des nächsten Reagens das jeweilig verwendete Metall entfernt wurde. Durch diese Metallfällungen werden offenbar Peptone von vorwiegend saurem Charakter abgeschieden. Nach Beseitigung derselben lassen sich weitere mehr basische Peptonfraktionen durch Jodquecksilberkalium in saurer Lösung abscheiden, und schließlich kann man dann noch eine Peptonfraktion durch Tannin niederschlagen.

Aus den so erhaltenen Peptonfraktionen wurden nun Derivate mit Phenylisocyanat, mit Naphthalin- und Benzolsulfochlorid u. dgl. hergestellt und die Reaktionsprodukte schließlich in Form körniger, doppelbrechender Niederschläge von konstantem Schmelzpunkte erhalten[1]).

1) L. H. Stookey, Hofmeisters Beitr. **7**, 590 (1906). H. S. Raper, ibid. **9**, 168 (1907). F. Rogozinski, ibid. **11**, 229 (1908). A. Reh, ibid. **11**, 1 (1908).

Die an der Hand dieser Methoden gewonnenen analytischen Resultate sind noch nicht zahlreich genug, um ein Bild ihrer Leistungsfähigkeit zu gewähren; es ist jedoch anzunehmen, daß man bei konsequenter Anwendung dieser und ähnlicher Methoden schließlich doch zu chemisch einheitlichen und gut charakterisierten Produkten gelangen wird.

Daß planmäßige und zielbewußte Arbeit auch auf dem schwierigen Terrain der Peptone Erfolge zu zeitigen vermag, wird wohl jeder Unbefangene zugeben müssen, der die Bemühungen verfolgt, die *Siegfried* im Leipziger physiologischen Institute gemeinsam mit seinen Schülern seit mehr als einem Dezennium diesem Gegenstande gewidmet hat[1]).

Kyrine.

Durch die Kombination einer gemäßigten Säurehydrolyse mit enzymatischer Eiweißspaltung gelangte *Siegfried* zu einer Kategorie anscheinend einfacher zusammengesetzter peptonartiger Substanzen, die bei ihrer totalen Aufspaltung neben viel Diaminosäuren relativ wenig Monoaminosäuren liefern. *Siegfried* hält diese zwischen den hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukten und den letzten Bruchstücken einzuordnenden Substanzen für basische »Kerne«, die im Eiweißmolekül vorgebildet sind und durch die vorsichtige Spaltung aus der Tiefe desselben herausgeschält und zutage gefördert werden.

So hat *Siegfried* seinerzeit aus Leim ein »Glutokyrin« dargestellt, indem er Leimpepton tagelang der Einwirkung verdünnter Salzsäure bei Brutofentemperatur unterwarf. Doch kann die Enzymvorbehandlung auch ganz wegbleiben; jetzt geht *Siegfried* in der Regel so vor, daß das Protein einfach mehrere Wochen lang der Wirkung mäßig konzentrierter Salzsäure bei Körpertemperatur ausgesetzt wird[2]). Die abgespaltenen basischen

1) **Literatur über Kyrine** u. dgl.: F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 472—475 (1909). M. Siegfried, Biochem. Handlexikon **4**, 198—206 (1910). M. Siegfried, Ergebn. d. Physiol. **9**, 324—350 (1910). M. Siegfried, Handb. d. chem. Arbeitsmeth. **2**, 533—544 (1910). Vgl. insbesondere die von Siegfried in Gemeinschaft mit F. Müller, Borkel, Scheermesser, Krüger, Kirchbach, Neumann, Liebermann, Pilz, Schmitz, Lindner u. a. ausgeführten Arbeiten.

2) Vgl. auch E. Swirlowsky (Labor. v. Lawrow in Dorpat), Z. f. physiol. Chemie **48**, 252 (1906).

Komplexe werden aus dem Reaktionsgemische mit Phosphorwolframsäure niedergeschlagen, mit Hilfe von Baryt in Freiheit gesetzt und schließlich aus schwefelsaurer Lösung mit Alkohol gefällt. Außer aus Leim sind derartige Produkte auch aus einer Anzahl anderer Eiweißkörper gewonnen worden, so aus Kasein, Fibrin und Hämoglobin. Die Sulfate und Naphthalinsulfoderivate derselben scheinen leidlich charakteristisch zu sein und die Phosphorwolframate sind sogar gelegentlich in kristallinischer Form dargestellt worden. Bei der Hydrolyse treten basische Komplexe so reichlich auf, daß etwa drei Viertel des Stickstoffes auf dieselben entfallen. Neben dem nie fehlenden Arginin und neben Lysin ist auch Histidin, Glykokoll und Glutaminsäure in den Kyrinen gefunden worden.

Es ist den Kyrinen sicherlich Unrecht geschehen, wenn man dieselben, wie dies namentlich *Skraup* getan hat, als zufällige basenreiche Gemische von Aminosäuren hinstellen wollte. *Siegfried* hält demgegenüber an der Einheitlichkeit seiner Kyrine fest und hat auf die Konstanz ihrer Zusammensetzung, trotz wiederholter Umfällungen und bei erneuerten Darstellungen hingewiesen.

Chemische Individualität der Peptone.

Ebenso hält er durch Verdauung gewonnene Peptone, die (nach Beseitigung der Albumosen durch Ammonsulfatsättigung bei Gegenwart von Schwefelsäure) durch Fällung mit Eisenammoniakalaun aus verschiedenem Material hergestellt worden sind, wie das Pepsin-Fibrinpepton, das Pepsin-Glutinpepton, das Trypsin-Kaseinpepton usw., für chemisch einheitlich[1]), während z. B. *Abderhalden*[2]) der Meinung Ausdruck gibt, daß es bis jetzt in keinem Falle gelungen sei, ein bestimmtes Pepton in ganz einwandfreier Weise als einheitliche chemische Verbindung zu charakterisieren. Das einzige Produkt dieser Art, für das der Letzgenannte den Beweis der Einheitlichkeit für erbracht hält, wäre ein aus Seide gewonnenes Pepton oder Polypeptid, das bei seiner Hydrolyse in Glykokoll, Alanin und Tyrosin zerfiel.

1) Vgl. M. Siegfried und H. Schmitz, Z. f. physiol. Chemie **65**, 295 (1910).

2) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. S. 223. 1909.

Die Prüfung der chemischen Individualität der Peptone ist sicherlich ein schwieriges Problem; *Siegfried* hat zu diesem Zwecke neben der Elementaranalyse der Peptone und ihrer Barytsalze und neben dem optischen Drehungsvermögen insbesondere die von ihm entdeckte »Karbaminoreaktion« herangezogen[1]), von der schon bei früherer Gelegenheit die Rede war.

Karbaminoreaktion Siegfrieds.

Wird eine Aminosäure in der äquivalenten oder doppeltäquivalenten Menge Barytwassers gelöst und nun Kohlensäure eingeleitet, so erfolgt keine Fällung von Baryumkarbonat. Wird aber eine solche Lösung erwärmt, so setzt sich allmählich ein dicker Niederschlag von kohlensaurem Baryt ab.

Die Bindung der Kohlensäure unter Bildung einer Karbaminosäure erfolgt nach der Gleichung:

$$\begin{array}{llll} R-N\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix} + CO_2 + Ba(OH)_2 = & R-N\begin{smallmatrix}H\\COO\end{smallmatrix} & + 2H_2O \\ COOH & COO__Ba; & \end{array}$$

die Spaltung eines solchen Salzes unter Ausfällung von kohlensaurem Baryte vollzieht sich entsprechend der Umsetzung:

$$\begin{array}{ll} R-N\begin{smallmatrix}H\\COO\end{smallmatrix} + H_2O = & R-N\begin{smallmatrix}H\\H\end{smallmatrix} + BaCO_3 \\ COO-Ba & COOH. \end{array}$$

Nun bietet aber der Quotient CO_2/N ein bequemes Mittel, um bei Untersuchung eines Aminokörpers festzustellen, in welchem Umfange die intramolekuläre Kohlensäureaufnahme in demselben sich vollzogen hat.

Die Monoaminosäuren der Fettreihe, wie Glykokoll, Alanin, Valin, Leucin, Asparaginsäure und Glutaminsäure, liefern alle den Quotienten = 1, d. h. sie wandeln sich bei der Reaktion quantitativ in Salze der Karbaminosäuren um.

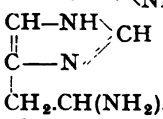
Untersucht man aber das Arginin

$$C(NH)\begin{smallmatrix}NH_2\\NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH,\end{smallmatrix}$$

so findet man einen Quotienten $CO_2/N = 1/4$, einfach deswegen,

1) **Literatur über die Karbaminoreaktion:** M. Siegfried, Ergebn. d. Physiol. **9**, 334—350 (1910) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 533 (1910).

weil nur der Stickstoff der Seitenkette, nicht aber derjenige des Guanidinkomplexes $C(NH)\langle^{NH_2}_{NH_2}$ reagiert.

Beim Histidin  erhält man den Quotienten $^1/_3$, weil der Stickstoff des Imidazolringes sich an der Reaktion nicht beteiligt.

Bei der Untersuchung von Polypeptiden war nun zu erwarten, daß die NH_2-Gruppen quantitativ reagieren würden, nicht aber die Imidgruppen. Das Tetrapeptid Triglycylglycin $NH_2.CH_2.CO–NH.CH_2.CO–NH.CH_2.CO–NH.CH_2.COOH$ sollte demnach den Quotienten $^1/_4$ ergeben; (tatsächlich wurde der Wert $^1/_{3.3}$ gefunden). Wird aber ein solches Polypeptid hydrolysiert, so wird in dem Reaktionsgemenge, das nunmehr freie NH_2-Gruppen enthält, der Quotient auf 1 ansteigen. Bereits eine geringe Beimengung von freien Aminosäuren wird demnach den CO_2/N-Quotienten eines Polypeptides erheblich erhöhen.

Gerade darin liegt aber der besondere Wert dieser Methode für die Untersuchung peptonartiger Substanzen. So konnte z. B. *Siegfried*[1]) den Einwand[2]), sein Glutokyrin sei nichts anderes als ein Gemenge von Amino- und Diaminosäuren, dadurch beseitigen, daß er zeigte, der Quotient CO_2/N erfahre nach vollzogener Hydrolyse eine Verdoppelung.

Übrigens empfiehlt *Siegfried* seine Karbaminomethode auch als geeignetes Mittel zur Fraktionierung von Albumosen und Peptonen. Wird die Lösung eines Peptongemenges durch Kohlensäure bei Gegenwart von Barythydrat fraktioniert gefällt, so kann man dann aus den einzelnen Fraktionen durch einfaches Kochen die Peptone unter Ausscheidung von Baryumkarbonat regenerieren und in bezug auf ihr spezifisches Drehungsvermögen u. dgl. untereinander vergleichen. Beispielsweise konnte so die Protalbumose von *Pick* in wenigstens drei Fraktionen zerlegt werden[3]).

Daß wir aber auch auf diesem Gebiete von einer idealen

1) M. Siegfried, Z. f. physiol. Chemie **58**, 226 (1908).
2) Zd. H. Skraup und R. Zwerger, Monatsh. f. Chemie **26**, 1403 (1905).
3) F. Birchard, Diss. Leipzig 1909 cit. Biochem. Zentralbl. 9. Nr. 2131.

Übereinstimmung von Theorie und Praxis noch recht weit entfernt sind, mag folgendes Beispiel illustrieren: Bei einem Glutinpeptone fand sich ein Quotient $CO_2/N = 1/7$. Als man nun aber die Annahme, daß von je sieben N-Atomen nur je eines als freie Aminogruppe reagiere, durch Kuppelung desselben Peptones mit Naphthalinsulfochlorid sicher stellen wollte, ergab sich die unerwünschte Überraschung, daß doppelt soviel Stickstoffatome mit dem Säurechloride reagiert hatten, als der Erwartung entsprach[1]).

Es empfiehlt sich, derartige Erfahrungen im Auge zu behalten, um die vorläufig erzielten Erfolge ja nicht zu überschätzen. Über die ersten Anfänge einer chemischen Charakterisierung ist man eben noch nicht hinausgelangt[2]).

Bestimmung der Peptidbindungen durch Formoltitration.

Recht fruchtbar dürfte sich übrigens die Aminosäurenbestimmung durch Formoltitration nach *Henriques* und *Sörensen*, auf die ich bei späterer Gelegenheit noch ausführlich zurückkommen werde, auch für die Lehre von den Peptonen gestalten. Mit Hilfe dieser Methode läßt sich nämlich der Grad der Aufspaltung von Verdauungsprodukten, wie es scheint, ausreichend genau bestimmen, namentlich wenn man vor der Phenolphtaleintitration durch eine Chlorsilberfällung dafür Sorge trägt, daß starkgefärbte Zersetzungsprodukte niedergerissen werden. Es ergab sich so beispielsweise, daß durch Trypsin-Erepsinverdauung »vollständig« abgebaute Proteine bei weiterer Säurespaltung im Autoklaven bei 150° noch einen Gehalt von 6—12% peptidgebundenen Stickstoffes aufwiesen[3]).

Die Bemühungen, einen widerstandsfähigen »Kern«, also gewissermaßen den zentralsten und wichtigsten Anteil aus dem Riesenmoleküle der Eiweißkörper herauszuschälen, ziehen sich durch den ganzen Entwicklungsgang der physiologischen Chemie

1) M. Siegfried und H. Schmitz, Z. f. physiol. Chemie **65**, 307 (1910).

2) Vgl. auch M. Siegfried, W. Sulze, Pflügers Arch. **136**, 185, 712 (1911).

3) V. Henriques und J. K. Gjaldbäck (Kopenhagen), Z. f. physiol. Chemie **67**, 8 (1910). S. P. L. Sörensen, Biochem. Z. **7**, 405 (1907). S. P. L. Sörensen und H. Jessen-Hansen, ibid. **7**, 405 (1907). Vgl. auch den Artikel von Ellinger, 11. Aufl. v. Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. 643—647. (1910).

hindurch und haben auch der Erforschung der Protamine ein besonderes Interesse verliehen.

Wir haben gesehen, daß die Kyrine, welche durch vorsichtige Trypsin- und Säurespaltung aus verschiedenen Eiweißkörpern erhalten worden sind, insgesamt Arginin enthalten. Nun hat *Kossel* betont, daß das Arginin das einzige in allen Eiweißkörpern gefundene Spaltungsprodukt ist; er hat ferner die Aufmerksamkeit auf eine Klasse von Eiweißkörpern, die Protamine, gelenkt, in denen der Hauptanteil der Spaltungsprodukte durch das Arginin vertreten ist und die insofern besonders einfach erscheinen, als die Zahl der sie aufbauenden Komplexe eine relativ geringe sein dürfte. Protamine.

In zielbewußter, sich über einen Zeitraum von anderthalb Dezennien erstreckender Arbeit hat *Kossel* die Protamine, deren erster Vertreter in den 70er Jahren von dem originellen Baseler Naturforscher *Miescher*[1]) dargestellt worden war, in Gemeinschaft mit seinen Schülern zu einer der am besten studierten Gruppen von Proteinen gemacht[2]). Aus den Spermatozoen zahlreicher Fische wurden Protamine gewonnen; so haben das Salmin des Lachses, das Clupein des Härings, das Scombrin der Makrele, das Sturin und Accipenserin verschiedener Störarten, das Cyklopterin des Seehasen, das Silurin des Welses, das Cyprinin des Karpfens und noch viele andere verwandte Substanzen das Licht der Welt erblickt und man ist heute in der Lage, vom Aufbau der Protamine und ihrer chemischen Stellung ein einigermaßen abgerundetes Bild entwerfen zu können.

Die Protamine werden aus den isolierten Spermatozoenköpfen dargestellt, welche bekanntlich im wesentlichen aus nukleinsaurem Protamin bestehen.

---

1) Vgl. L. Nelson (Pharmakol. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **59**, 331, 336 (1908).

2) **Literatur über Protamine:** Kossel, Biochem. Zentralbl. **5**, 1, 33 (1906) und Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3233 (1901). O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 233—238. (1911). F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 313—318 (1908). Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 55—68 (1904); **5**, 773—782 (1906). Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. 239 (1909). Steudel, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 442—448 (1910).

Die Darstellung beruht darauf, daß die Spermatozoen mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt werden, wobei Protaminsulfat in Lösung geht; dieses wird mit Alkohol gefällt, sodann wieder in Wasser gelöst und das basische Protamin schließlich als Pikrat niedergeschlagen. Auch die Fällung aus methylalkoholischer Lösung mit Platinchlorid hat gelegentlich Anwendung gefunden. Zur Umwandlung des Pikrats in das Sulfat kann das erstere in Azeton mit Schwefelsäure umgesetzt werden, wobei das Protaminsulfat direkt ausfällt und die Pikrinsäure in Azeton gelöst bleibt[1]).

Die so erhaltenen Biuretkörper werden, im Gegensatze zu den Histonen, von Ammoniak nicht gefällt. Ihr stark basischer Charakter offenbart sich schon darin, daß sie von Phosphorwolframsäure nicht nur bei saurer, sondern auch bei schwach alkalischer Reaktion (d. h. also nicht nur in Form der Salze, sondern auch als freie Basen) gefällt werden. Auch durch Schwermetalle und durch Aussalzung sind die Protamine fällbar.

Die Analyse der Protamine hat gelehrt, daß dieselben weitaus die Hauptmenge ihres Stickstoffes in basischer Form enthalten und zwar in Form von Arginin. So fand *Kossel* bei seinen schönen, gemeinsam mit *Dakin* ausgeführten Untersuchungen[2]), daß die Zusammensetzung des Salmins in der Formel

10 Mol. Arginin + 2 Mol. Prolin + 2 Mol. Serin + 1 Mol. Aminovaleriansäure,

diejenigen des Scombrins in dem Verhältnisse

6 Mol. Arginin + 1 Mol. Prolin + 2 Mol. Alanin

ihren einfachsten annähernden Ausdruck findet. Es ist demnach die Anzahl der Argininggruppen doppelt so groß wie die Gesamtzahl der Monoaminosäuregruppen. Dieses Verhältnis erfährt auch keine wesentliche Verschiebung, wenn man die Protamine einer partiellen Spaltung unterwirft und die hochmolekularen

1) W. D. Malemück (Labor. v. Kurajeff), Z. f. physiol. Chemie **57**, 99 (1908). A. Kossel, ibid. **69**, 138 (1910).

2) A. Kossel und H. D. Dakin, Z. f. physiol. Chemie **40**, 565 (1904); **41**, 407 (1904); **44**, 342 (1905).

Bruchstücke, die »Protone«, untersucht; da stellt es sich denn heraus, daß jede einzelne aus dem Proteingemische isolierte Fraktion, ebenso wie ihre Muttersubstanz, die Hauptmenge des Gesamtstickstoffs in Form von Arginin enthält[1]). Das Molekül eines Protamins baut sich also aus gleichartigen Komplexen auf, von denen jeder doppelt soviel Argininggruppen als Monoaminosäuregruppen enthält. Ob nun solche »Diarginidkomplexe« in einfachen Ketten zu typischen Polypeptiden aneinandergefügt, oder ob sie zu andersartigen Komplexen verbunden sind[2]), müssen weitere Untersuchungen lehren. Hier dürfte sich ein Weg eröffnen, um einem der Fundamentalprobleme der Eiweißchemie nahe an den Leib zu rücken.

Sehr lehrreich sind neue Beobachtungen *Kossels*[3]) über nitrierte Protamine. Wird Clupein mit rauchender Schwefelsäure und Salpetersäure unter Eiskühlung verrieben, so entsteht ein in Wasser unlösliches Nitroclupein von rein weißer Farbe. Bei der Hydrolyse desselben wird nun die Nitrogruppe in Verbindung mit dem Arginin abgespalten. Dabei findet sich die Nitrogruppe nun allem Anscheine nach an der freien Aminogruppe des Guanidinanteiles des Arginins, also:

$$C(NH)\begin{matrix}NH.NO_2\\ NH.CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH.\end{matrix}$$

Es ergibt sich daraus mit hoher Wahrscheinlichkeit, daß diese Aminogruppe im Clupein frei, d. h. an der Peptidbindung nicht beteiligt ist. Die Verkettung des Arginins scheint demnach nicht nach dem Schema[4])

$$\begin{matrix}..NH.CH.CO{-}NH\\ \quad\;\;|\\ \quad\;\;R\end{matrix}\begin{matrix}\diagdown C(NH)\\ NH\diagup.CH_2.CH_2.CH_2CH(NH_2).COOH,\end{matrix}$$

$$\begin{matrix}..NH.CH.CO{-}NH\\ \quad\;\;|\\ \quad\;\;R\end{matrix}\begin{matrix}CH.COOH\\ |\\ CH_2.CH_2.CH_2.NH\diagdown C(NH)\\ \qquNH_2\diagup\end{matrix}$$

vielmehr in der Art

zu erfolgen.

1) A. Kossel und H. Pringle, Z. f. physiol. Chemie **49**, 301 (1906). A. Kossel und F. Weiß, ibid. **59**, 281 (1909).

2) Vgl. Kossel, Biochem. Zentralbl. **5**, 1, 33 (1906).

3) A. Kossel und E. L. Kennaway, Z. f. physiol. Chemie **72**, 486 (1911).

4) Vgl. Seemann s. o. S. 25.

Die Auffassung der Protamine als einfachster Eiweißkörper schien ins Wanken zu geraten, als *Abderhalden*[1]) bei der Hydrolyse eines Salminpräparates eine ganze Reihe von Monoaminosäuren auffand. Doch dürfte dieser Befund vermutlich in dem Umstande seine ausreichende Erklärung finden, daß die Hoden, aus denen das betreffende Präparat gewonnen worden war, sich nicht in dem Zustande voller Samenreife befunden hatten[2]).

Kossel stellt sich die Bildung der Protamine in den Testikeln derart vor, daß bei der Reifung des Samens die Monoaminosäuren mehr und mehr aus den Eiweißkörpern abgespalten werden, während basenreiche Reste zurückbleiben[3]). Wie *Mieschers* vortreffliche Beobachtungen uns gelehrt haben, schrumpft bei Lachsen, die zum Laichen flußaufwärts wandern, die Rumpfmuskulatur zum großen Teile ein. Ihr Eiweißbestand wird zugunsten der mächtig anwachsenden Sexualorgane liquidiert. Eine im *Kossel*schen Laboratorium ausgeführte Untersuchung[4]) hat gelehrt, daß die Argininmenge, welche durch das zerfallende Muskeleiweiß verfügbar wird, tatsächlich ausreicht, um die Protamine der reifenden Hoden zu versorgen.

Man wird sich vorstellen dürfen, daß die basenreichen Protamine an dem einem Ende einer kontinuierlichen Reihe von Eiweißkörpern stehen, an deren anderem Ende die nur minimale Basenmengen einschließenden Proteine, wie das Seidenfibroin und das Elastin, ihren Platz finden[5]); den Übergang von den gewöhnlichen Eiweißkörpern zu den Protaminen dürften die Histone bilden.

Diese Deutung dürfte auch die Histone, deren Klassifizierung den Biochemikern besonders viel Kopfzerbrechen verursacht hat, unserem Verständnis wesentlich näher bringen.

1) E. Abderhalden, Z. f. physiol. Chemie **41**, 55 (1904) und Lehrb. d. physiol. Chemie, 240. 2. Aufl. 1909.

2) A. E. Taylor, Journ. of biol. Chem. **5**, 389 (1908).

3) A. Kossel, Z. f. physiol. Chemie **44**, 347 (1905).

4) F. Weiß, (Physiol. Inst. Heidelberg), Z. f. physiol. Chemie **52**, 107 (1907).

5) E. Abderhalden und P. Rona, Z. f. physiol. Chemie **41**, 278 (1904).

Histone.

Die Histone sind basische Eiweißkörper, die aus Leukozyten, aus lymphoiden Organen und Hoden gewonnen worden sind. Auch die ungefärbte Komponente des roten Blutfarbstoffes, das Globin, wird meist den Histonen zugezählt. In den unreifen Hoden vieler Tierarten treten Histone zweifellos als Vorstufen der Protamine auf, doch gibt es eine ganze Reihe von Fischarten und von Wirbellosen, bei denen auch die reifen Spermatozoen Histone an Stelle von Protaminen enthalten; das ist z. B. beim Kabeljau (Gadus), der Quappe (Lota) und dem Seeigel (Arbacia und Echinus) der Fall.

In bezug auf ihre Reaktionen sind die Histone[1]) insbesondere durch folgende Eigenschaften charakterisiert: Vor allem sind sie als starke Basen durch Ammoniak fällbar; während ferner gewöhnliche Eiweißkörper von den Alkaloidreagentien nur bei saurer Reaktion gefällt werden, ist dies bei den Histonen, ebenso wie bei den Protaminen auch bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion der Fall. Manche Reaktionen teilen die Histone mit den Albumosen; so erzeugt z. B. Salpetersäure in Histonlösungen einen Niederschlag, der in der Wärme verschwindet und in der Kälte wieder auftritt. Auch sind die Histone einer echten Koagulation nicht zugänglich. Zwar treten beim Kochen ihrer salzhaltigen Lösungen Fällungen auf, doch sind dieselben in Säuren leicht löslich, während einmal geronnenes Eiereiweiß nur durch intensive Säurewirkung unter Acidalbuminbildung in Lösung gehen kann. Mit den Protaminen teilen die Histone das Vermögen der Eiweißfällung.

Wenn man Histone hydrolysiert und den Stickstoff auf Fraktionen aufteilt, so findet sich in der Fraktion der Diaminosäuren etwa 30—40% davon, also weit mehr als in typischen Eiweißkörpern, weit weniger als in den Protaminen. Auch hier steht in der Regel das Arginin im Vordergrunde. Ein aus Karpfensperma von *Kossel* und *Dakin* gewonnenes »Cyprinin« mit einem Lysingehalt entsprechend beinahe 30% des Gesamtstickstoffes bildet einen merkwürdigen Ausnahmsfall[2]).

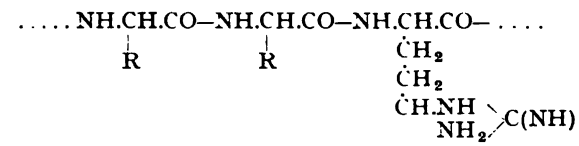
1) **Literatur über Histone:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. 228—232. (1911). R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 68—72 (1904); **5**, 779 bis 782 (1906). F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 306—313 (1909).

2) A. Kossel und H. Dakin, Z. f. physiol. Chemie **40**, 565 (1904).

Kossel erhielt aus Protamin und Eiweiß Niederschläge, die Ähnlichkeit mit den Histonen aufweisen; doch ist man von der Meinung, die letzteren seien Protamin-Eiweißverbindungen[1]), zurückgekommen. *Ivar Bang*[2]) ,der sich neben *Kossel* und seinen Schülern um die genauere Charakterisierung der Histone besonders verdient gemacht hat, meint, man solle Protamine und Histone zu einer einzigen Klasse von Eiweißkörpern zusammenfassen, da, wie es scheint, zwischen beiden alle Übergänge in bezug auf ihren Gehalt an Diaminosäuren und Monaminosäuren existieren. Doch auch in diesem Falle kann man die am einfachsten gebauten und an Basen reichsten Typen dieser Klasse als Protamine, die weniger basenreichen und komplizierteren als Histone bezeichnen. Schließlich gilt hier wie überall, daß es im wesentlichen auf klare Begriffe ankommt und nicht auf Namen und Definitionen.

Ich möchte das Protaminproblem nicht verlassen, ohne noch einige interessante Seiten desselben wenigstens gestreift zu haben.

Arginase. Zunächst die fermentative Protaminspaltung durch die »Arginase«: Stellen wir uns eine Polypeptidkette vor, in die ein Argininmolekül eingefügt ist:



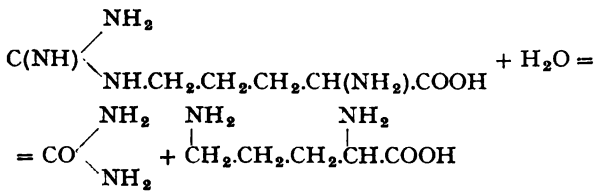
so werden die typischen hydrolytischen Verdauungsfermente, wie das Trypsin und das Erepsin, zwar imstande sein, die Polypetidkette zu sprengen, nicht aber etwa den Guanidinkomplex derselben auseinander zu reißen. Wohl aber vermag dies ein eigenartiges Ferment, die »Arginase«, das sich nach *Kossel* und *Dakin*[3]) mit Wasser oder verdünnter Essigsäure aus Leber oder Darmschleimhaut und vielen anderen Organen extrahieren läßt und das

1) Vgl. A. Hunter (Physiol. Inst. Heidelberg), Z. f. physiol. Chemie **53**, 526 (1907).

2) J. Bang, Z. f. physiol. Chemie **27**, 463 (1899) und Hofmeisters Beitr. **4**, 115, 331, 362 (1904); **5**, 317 (1904).

3) A. Kossel und H. D. Dakin, Naturhist. Verein Heidelberg, 4. März 1904, Z. f. physiol. Chemie **41**, 321 (1904).

die Spaltung des Arginins oder eines argininreichen Protamins im selben Sinne bewerkstelligt wie etwa das Barythydrat:



wobei nach der Entdeckung von *E. Schulze* und *Winterstein* Harnstoff neben Ornithin auftritt. Diese Befunde bringen Versuche *Richets*[1]) aus den 90er Jahren wieder in Erinnerung, der bei Digestion von Leberextrakten mit Wasser fermentative Harnstoffbildung beobachtet zu haben meinte.

Jedoch nicht nur die fermentative Spaltung, sondern auch die fermentative Synthese von Protaminen ist versucht worden. Das mit Hilfe von Trypsin aus Salmin erhaltene Verdauungsgemisch wurde unter Zusatz von Arginin und Pankreatin monatelang sich selbst überlassen. Schließlich wurde daraus durch Alkoholfällung eine Substanz erhalten, die zwar in ihrer analytischen Zusammensetzung dem Salmin ähnelte, deren Identität mit diesem letzteren aber in keiner Weise bewiesen ist, wie denn überhaupt die Versuche einer fermentativen Eiweißsynthese bisher leider wenig Greifbares zutage gefördert haben[2]).

Von den interessanten Versuchen *Kossels*[3]) über Eiweißrazemisierung war schon früher die Rede. Durch wochenlange Einwirkung verdünnter Natronlauge auf Clupein wurde ein »Clupeon« erhalten, das seine optische Aktivität eingebüßt hatte und bei weiterer totaler Säurehydrolyse razemisches Arginin und Ornithin lieferte.

Alles in allem gehört das Gebiet der Protamine zu den erfreulicheren der Eiweißchemie; man empfindet bei seinem Betreten überall dankbar den festen Untergrund, den solide Arbeit hier geschaffen hat und auf dem sich solid weiter bauen läßt.

1) Ch. Richet, Compt. rend. **118**, 1125 (1894).
2) A. E. Taylor (Univ. of California), Journ. of biol. Chem. **5**, 381 (1908).
3) A. Kossel und F. Weiß, Z. f. physiol. Chemie **60**, 311 (1908).

V. Vorlesung.

Polypeptide.

Ältere Versuche zur Synthese eiweißartiger Substanzen.

Sowohl für junge Menschen als auch für junge Wissenschaften gehören Ideale zu den notwendigen und gesunden Lebenselementen, da ihnen die Fähigkeit innewohnt, latente Kräfte zu mobilisieren und nützlichen Zielen dienstbar zu machen, wenn auch die Unerreichbarkeit strenge genommen zum Begriffe eines Ideales mit dazu gehört.

Ein solches Ideal unserer Wissenschaft, der man, da sie vor einigen Menschenaltern noch gar nicht existiert hat, das Attribut der Jugend schwerlich vorenthalten kann, ist die Eiweißsynthese. Der künstliche Aufbau jener unendlich komplizierten Substanzen, die, wenn wir ihnen auch das Leben selbst nicht länger zusprechen dürfen, doch das Substrat alles Lebenden bilden, galt von jeher mit Recht als eines der höchsten Ziele der Biochemie.

Die ersten Versuche einer Eiweißsynthese beginnen mit den Arbeiten von *Grimmaux* über die Entstehung kolloidaler Biuretkörper beim Zusammenschmelzen von Harnstoff und Asparaginsäureanhydrid. Später hat *Schützenberger*[1]) verschiedene Aminosäuren mit Harnstoff eingetrocknet und sodann mit einem wasserentziehenden Kondensationsmittel, dem Phosphorsäureanhydrid, erhitzt. Er erhielt so ein »Pseudopepton«, d. h. eine kolloidale Substanz, welche durch Alkaloidreagentien fällbar war und die Biuretreaktion ebenso wie die *Millonsche* Reaktion gab.

Während die letztgenannten Versuche wenig Beachtung gefunden hatten, erregte wenige Jahre später eine Mitteilung

1) P. Schützenberger, Compt. rend. **112**, 198 (1892).

Lilienfelds[1]) in der Berliner physiologischen Gesellschaft, trotzdem sie *Schützenberger* gegenüber kaum einen wesentlichen Fortschritt bedeutete, ein geradezu ungeheures Aufsehen. Die Älteren unter Ihnen dürften sich noch sehr wohl daran erinnern, welche Hoffnungen damals an diese vermeintliche Entdeckung geknüpft worden sind und wie auch die nichtwissenschaftliche Tagespresse die einschlägigen Fragen eifrig von dem Gesichtspunkte aus erörtert hat, welche große soziale Umgestaltungen das Leben auf Erden wohl bald erfahren werde, wenn man sein wichtigstes Substrat, das Eiweiß, fortan in den chemischen Fabriken zu billigen Preisen herstellen könne.

Lilienfeld hat nun in Wirklichkeit folgendes beobachtet: Beim Erwärmen von Glykokolläthylester mit wasserentziehenden Mitteln tritt eine »Biuretbase« auf, welche seinerzeit von *Curtius* beschrieben worden ist. Wurden nun Ester des Leucins, des Tyrosins, der Asparaginsäure usw. mit dieser Base kondensiert, so entstanden »peptonartige Stoffe«; wurde überdies noch Formaldehyd in den Kondensationsprozeß mit einbezogen, so traten gar Produkte auf, die mit dem »nativen« Eiweiß Ähnlichkeit aufwiesen.

Diese Beobachtungen verlieren für uns alles Verblüffende, wenn wir uns klar machen, wie wenig ein solches Zusammentreffen von qualitativen Eiweißreaktionen eigentlich zu bedeuten hat. Ein Teil derselben, wie z. B. die Aussalzbarkeit, gehört zu den allgemeinen Eigenschaften kolloidaler Substanzen, ein weiterer Teil, die »Alkaloidreaktionen«, zu den allgemeinen Eigenschaften basischer Stoffe, und daß ein Produkt, das die *Curtius*sche Biuretbase, sowie Tyrosin enthält, die für Eiweißkörper »charakteristische« Biuretreaktion und die *Millonsche* Reaktion gibt, ist auch nicht sonderlich wunderbar.

Daß wir auf diesem und auf ähnlichen Wegen zu wirklichem echten Eiweiß gelangen könnten, ist wohl nicht viel wahrscheinlicher, als wenn jemand einen Haufen Lettern in einem Sacke durcheinander mischen, sodann auf den Tisch ausschütten und nun hoffen möchte, daß dieselben sich zu einem schönen Gedichte gruppieren würden. Wir können auch *Emil Fischer* nicht Un-

1) L. Lilienfeld, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1894. 383.

recht geben, der die Bedeutung derartiger Synthesen folgendermaßen charakterisiert: »Wenn es heute durch einen Zufall mit Hilfe einer brutalen Reaktion, z. B. durch Zusammenschmelzen von Aminosäuren in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, gelingen sollte, ein echtes Protein herzustellen, und wenn es weiter, was noch unwahrscheinlicher ist, möglich wäre, das künstliche Produkt mit einem natürlichen Körper zu identifizieren, so würde damit für die Chemie der Eiweißstoffe wenig und für die Biologie so gut wie gar nichts erreicht sein. Eine derartige Synthese möchte ich einem Reisenden vergleichen, der im Schnellzuge ein Land durcheilt und hinterher kaum etwas darüber berichten kann. Ganz anders gestaltet sich die Lage, wenn die Synthese gezwungen ist, schrittweise vorzugehen und das Molekül Stufe für Stufe aufzubauen ... Dann gleicht sie dem Fußgänger, der Schritt für Schritt mit gespannter Aufmerksamkeit sich den Weg sucht, der viele Wege erproben muß, bis er den rechten gefunden hat. Der lernt auf seiner langen, mühsamen Wanderung nicht allein die Geographie und Topographie des Landes gründlich kennen, sondern wird auch mit der Sprache und Kultur seiner Bewohner vertraut. Wenn er schließlich sein Ziel erreicht hat, so ist er imstande, sich in jedem Winkel des Landes zurechtzufinden, und, wenn er ein Buch darüber schreibt, so wird dies anderen Leuten auch möglich sein.«

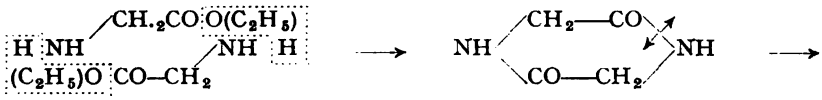
Heute sind alle diese ersten planlosen Versuche verschollen und vergessen, seitdem, ausgehend von der durch *Franz Hofmeister* und *Emil Fischer* begründeten Erkenntnis eines polypeptidartigen Aufbaues der Eiweißkörper, der letztgenannte das Werk in Angriff genommen hat, die verschiedensten Aminosäuren zu immer längeren und längeren Ketten aneinander zu schweißen und so ein blindtastendes Probieren durch systematische und zielbewußte Arbeit zu ersetzen[1]).

1) Vgl. F. N. Schulz, Allg. Chemie der Eiweißstoffe. Stuttgart, Verl. v. F. Enke. 1907. 336 ff.

Literatur über Synthese von Polypeptiden: E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1890—1906). Berlin, Verlag von J. Springer. 1906. 770 Seiten. Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 530 (1905). E. Abderhalden, Handb. d. Biochemie **1**, 407—429 (1909) und Lehrb. d. physiol. Chemie, 247—258. 2. Aufl. 1909. K. Raske,

Der erste Schritt in dieser Richtung war die Synthese von Dipeptiden. Der Äthylester des Glykokolls $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\|\\COO(C_2H_5)\end{matrix}$ geht beim Stehen in wässeriger Lösung leicht in ein ringförmiges Anhydrid oder Diketopiperazin über, das sich durch Aufspaltung mit Alkali in Glycylglycin umwandelt:

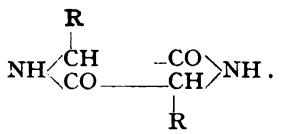
Synthese von Dipeptiden.



$NH_2.CH_2.CO \cdots NH.CH_2.COOH$

Glycyl-Glycin.

Nun kann man ja alle α-Aminosäuren vom Glykokoll ableiten, $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\|\\COOH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}R\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{matrix}$, indem man ein H durch ein entsprechend gewähltes Radikal ersetzt. So kann man auf dem Umwege über die Anhydride verschiedene Dipeptide, wie z. B. Alanylalanin, Leucylleucin, gewinnen:



Die wichtigste Methode zur Darstellung von Polypeptiden ist jedoch gegenwärtig die Kuppelung von Aminosäuren und von Polypeptiden mit Halogenacylverbindungen und nachträglicher Ersatz des Halogens durch die Aminogruppe mit Hilfe von Ammoniak: z. B.

Kuppelung mit Halogenacylverbindungen.

$$Cl.CH_2.COCl + NH_2.CH_2.COOH = Cl.CH_2.CO{-}NH.CH_2.COOH + HCl$$

Choracetylchlorid — Glycin — Chloracetyl-glycin

$$ClCH_2.CO{-}NH.CH_2.COOH + 2NH_3 = NH_2.CH_2.CO{-}NH.CH_2.COOH + NH_4Cl$$

Choracetylglycin — Glycyl-glycin.

Man ist mit Hilfe dieses Kunstgriffes zum Beispiel in der Lage, Alanin in Form der Verbindung $CH_3{-}CHBr{-}COCl$, des Brompropionylchlorids, oder Leucin in Form des α-Bromisokapronyl-

---

Biochem. Handlexikon **4**, I, 211—352 (1910). P. Blumberg, Handb. d. Methoden d. organ. Chemie, hrsg. von Th. Weyl, **2**, 8. Lief. S. 919—925 (1910).

chlorids $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\text{–}CH_2\text{–}CHBr\text{–}COCl$, oder Phenylalanin in Form des Phenyl-α-brompropionylchlorids $C_6H_5.CH_2.CHBr.COCl$ mit einer Aminosäure oder einem Polypeptide zu verkuppeln.

Will man also z. B. ein Leucylglycin darstellen, so wird Glykokoll in verdünnter Natronlauge gelöst und unter Schütteln portionenweise mit α-Bromisokapronylchlorid versetzt. Bei Zugabe von Salzsäure scheidet sich das bromhaltige Paarungsprodukt in öliger Form ab, um, aus ätherischer Lösung mit Petroläther umgefällt, bald kristallinisch zu erstarren. Durch Behandlung dieses Bromkörpers mit wässerigem Ammoniak wird derselbe in Leucylglcyin übergeführt.

Läßt man das α-Bromisokapronylchlorid etwa auf ein Dipeptid einwirken, so wird man zu einem Tripeptide gelangen: z. B.

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\text{–}CH_2\text{–}CHBr\text{–}COCl + NH_2.CH_2.CO\text{–}NH.CH_2.COO(C_2H_5) \rightarrow$$

nach Ammoniakbehandlung und Verseifung des Esters:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH.CH_2CH(NH_2).CO\text{–}NH.CH_2.CO\text{–}NH.CH_2.COOH.$$

Polypeptidsynthese mittels chlorierter Aminosäuren.

Einen wichtigen Fortschritt bedeutet weiterhin die Überwindung der Schwierigkeit, Chloride der Aminosäuren vom Typus $\begin{matrix}R\\|\\CH.NH_2\\|\\COCl\end{matrix}$ herzustellen, da dadurch die Möglichkeit gegeben ist, Aminosäuren direkt miteinander zu verkuppeln.

Wird z. B. Leucin mit Acetylchlorid und Phosphorpentachlorid mehrere Stunden lang geschüttelt, so wandelt sich die Aminosäure in das salzsaure Leucylchlorid $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\text{–}CH_2\text{–}\underset{\displaystyle NH_2.HCl}{\underset{|}{CH}}\text{–}COCl$ um, das die Flüssigkeit als Kristallbrei erfüllt.

Wie man etwa vorgeht, wenn es sich darum handelt, eine Polypeptidsynthese mittels des Chlorids einer Aminosäure zu vollziehen, mag Ihnen folgendes Beispiel illustrieren:

Es soll die Synthese des d-Alanyl-glycins bewerkstelligt werden:

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_3.CH}}.COCl + NH_2.CH_2.COOH = HCl + \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_3.CH}}.CO\text{–}NH.CH_2.COOH.$$

Zu diesem Zwecke wird salzsaures Alanylchlorid, das in der angedeuteten Weise (mittels Acetylchlorid und Phosphorpenta-

chlorid) aus Alanin bereitet worden ist, in die auf 0° abgekühlte Lösung des Glykokollesters in Chloroform eingetragen. Es wird nunmehr bei stark vermindertem Drucke eingedampft, die zur Bindung der Salzsäure berechnete Menge Natriummethylats eingetragen und aus dem Filtrate vom abgeschiedenen Kochsalz das Kondensationsprodukt als Öl erhalten. Schließlich wird noch durch verdünnte Lauge das veresterte Karboxyl verseift und das d-Alanyl-glycin so in kristallinischer Form erhalten[1]).

Verkettung von Aminosäuren nach Curtius.

Ein ganz anderes Prinzip der Verkettung von Aminosäuren, das zwar für die Polypeptidsynthese einstweilen von geringerer Bedeutung war, jedoch an sich sehr interessant ist, rührt von *Curtius*[2]) her.

Durch Einwirkung von Hydrazin $NH_2—NH_2$ auf Säurechloride oder Ester entstehen Säurehydrazide $R.CO.NH.NH_2$. Dieselben gehen bei Einwirkung salpetriger Säure in Säureazide über

$$R.CO.NH.NH_2 + HNO_2 = R.CON\langle\overset{N}{\underset{N}{\|}} + 2H_2O.$$

Die Säureazide der Aminosäuren sind nun höchst reaktionsfähige Verbindungen, welche sich mit Aminosäuren in alkalischer Lösung unter Abspaltung von Stickstoffalkali paaren können, z. B.

$$R.CO.N\langle\overset{N}{\underset{N}{\|}} + NH_2.CH_2.COOH + 2NaOH = R.CO.NH.CH_2.COONa +$$
$$+ NaN_3 + 2H_2O.$$

Gewinnung optisch-aktiver Aminosäuren.

Die angeführten Beispiele dürften genügen, um Sie über die wichtigsten Kunstgriffe, die bei Zusammenfügung der Polypeptidketten in Betracht kommen, einigermaßen zu orientieren. Nur einen wichtigen Punkt muß ich noch kurz berühren: Die Gewinnung optisch-aktiver Aminosäuren. Das Eiweißmolekül baut sich hauptsächlich aus optisch-aktiven Komponenten auf, und solche Bausteine, nicht aber etwa die synthetisch erhaltenen razemischen Verbindungen, müssen wir verwenden, wenn wir zu eiweißähnlichen Substanzen zu gelangen hoffen.

Einige Beispiele mögen Ihnen zeigen, in welcher Art das schwie-

1) Vgl. E. Abderhalden, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth., **2**, 548 ff. (1910).

2) Th. Curtius, Journ. f. prakt. Chem. (2) **70**, 57 ff. (1904). Literatur: Jahresber. f. Tierchemie **34**, 12 (1904).

rige Problem der Trennung razemischer Aminosäuren in ihre Komponenten praktisch gelöst worden ist; (vgl. S. 15):

dl-Leucin wurde zuerst in eine razemische Benzoylverbindung übergeführt, daraus das Cinchoninsalz dargestellt, dieses durch fraktionierte Kristallisation in die beiden optisch-aktiven Komponenten zerlegt und nun erst aus jedem derselben das Leucin wieder in Freiheit gesetzt.

Oder aber es wurde das dl-Leucin in die Formylverbindung übergeführt und diese durch fraktionierte Kristallisation der Brucinsalze getrennt.

Ferner hat man synthetisches dl-Alanin mit Zucker zusammen durch Hefe vergoren, wobei nur die eine Komponente übrig blieb. Ebenso ist es mit Hilfe dieser von *Felix Ehrlich*[1]) mit Erfolg angewandten Methode gelungen, andere razemische Aminosäuren, wie Leucin, Aminovaleriansäure, Phenylalanin und Serin, zu spalten, indem von der Hefe stets die natürlich vorkommende Komponente in erster Linie angegriffen wird.

Waldensche Umkehrung.

Von großer Wichtigkeit für die Polypeptidsynthese ist schließlich ein eigenartiger Kunstgriff, der es gestattet, von einem optischen Antipoden zum anderen zu gelangen. Es ist dies die sogenannte *Waldensche* Umkehrung, welche von *Emil Fischer* angewandt worden ist[2]). Läßt man z. B. auf l-Alanin Nitrosylbromid NOBr einwirken, so wird die Aminogruppe durch Brom ersetzt und man erhält Brompropionsäure CH_3—CHBr—COOH; aber nicht, wie man erwarten sollte, l-Brompropionsäure, sondern merkwürdigerweise d-Brompropionsäure, aus der man dann durch Ammoniak zum d-Alanin gelangen kann. Man kann auch die d-Brompropionsäure zunächst durch Thionylchlorid in das reaktionsfähige Säurechlorid umwandeln, dieses mit einer anderen Aminosäure kuppeln und dann erst die Aminosäure durch Ammoniak regenerieren.

Synthetische Polypeptide.

In planvoller und zielbewußter Arbeit ließ nun *Emil Fischer* in seiner vortrefflich ausgestatteten wissenschaftlichen Werkstätte von einer Schar gut ausgebildeter Mitarbeiter und Schüler die langen Polypeptidketten schmieden. Zuerst kamen als Glieder

1) F. Ehrlich, Biochem. Z. **1**, 8 (1906); **8**, 438 (1908).
2) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 489 (1907).

die einfachsten und am bequemsten zugänglichen Aminosäuren daran, wie das Glykokoll, Alanin, Leucin und Tyrosin; dann kamen unter tätiger Mitwirkung *Abderhaldens* aber auch die komplizierteren oder weniger leicht zugänglichen Bausteine des Proteinmoleküls an die Reihe, das Isoleucin[1]), das Valin[2]), das Serin[3]), die Asparaginsäure[4]), das Cystin[5]), das Phenylalanin[6]) das Prolin[7]), Histidin[8]), Tryptophan[9]), Dijodtyrosin[10]) und die Diaminosäuren[11]).

So wurden denn die Ketten immer länger, die Kombinationen immer mannigfaltiger. Wer sich von dem Umfange der hier geleisteten Arbeit einen richtigen Eindruck verschaffen will, die in ihrer Planmäßigkeit und Eigenart in der Geschichte der chemischen Wissenschaft wohl ihresgleichen sucht, schlage den Artikel über Polypeptide in dem neuen biochemischen Handlexikon auf[12]), welches unsere Wissenschaft *Abderhaldens* hervorragendem Organisationstalente verdankt. Da kann ein jeder bequem Heerschau halten und die ganze Armee an sich vorbeidefilieren lassen.

Wenn nun der Chemiker seine Freude gehabt hat, darf dann

1) E. Abderhalden und P. Hirsch, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 2435 (1910). Dieselben und J. Schüler, ibid. **42**, 3394 (1908).

2) E. Fischer und H. Scheibler, Ann. d. Chemie **363**, 136 (1908).

3) E. Fischer und H. Roesner, Ann. d. Chemie **375**, 199 (1910).

4) E. Fischer und A. Fiedler, Ann. d. Chemie **375**, 181 (1910). E. Fischer und E. Königs, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2048 (1907).

5) E. Fischer, U. Sususki und O. Gerngroß, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 4575 (1904); **42**, 485 (1909).

6) E. Fischer und A. Luniak, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 4752 (1909). E. Fischer und W. Schoeller, Ann. d. Chemie **357**, 1.

7) E. Fischer und G. Reif, Ann. d. Chemie **363**, 118 (1908).

8) E. Fischer und L. H. Cone, Ann. d. Chemie **363**, 107 ff. (1908). E. Abderhalden und Kempe, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 2738 (1907).

9) E. Abderhalden, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 2331 (1909). H. Fischer, ibid. **42**, 4320 (1909).

10) E. Abderhalden und M. Guggenheim, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 2852 (1908).

11) E. Fischer und Sususki, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 4173 (1905) und Sitzungsber. d. preuß. Akad. 8. Dezember 1904.

12) K. Raske, Polypeptide, Biochem. Handlexikon, **4**, 1 211—352 (1910).

aber auch der Biologe wieder zum Worte kommen und fragen, ob man denn auch wirklich, nach Maßgabe als die Polypeptidketten in die Länge gewachsen sind, sich Körpern von eiweißähnlichen Eigenschaften genähert hat.

Oktadekapeptid.

Man ist jetzt schon glücklich bei einem Oktadekapeptide angelangt, also bei einer Kette von 18 Gliedern. Es ist dies ein Leucyl-triglycyl-leucyl-triglycyl-leucyl-oktaglycyl-Glicin, also:

Leucin$(Glycin)_3$-Leucin$(Glycin)_3$-Leucin$(Glycin)_9$, d. h. eine Glycylglycinkette, in die an drei Stellen Leucinmoleküle eingefügt sind. Das Molekulargewicht dieser Verbindung beträgt über 1200, fällt sonach bereits in die den Albumosen gewöhnlich zugeteilte Größenordnung. Es läßt sich nicht leugnen, daß diese Substanz einer Albumose ähnlich ist. Sie bildet ein farbloses Pulver, das selbst nach scharfem Trocknen im Vakuum noch beharrlich Wasser zurückhält. Während die einfachen Polypeptide gut kristallisieren, ist bei diesem hochmolekularen Produkte seine Unkristallisierbarkeit auffallend. Es ist löslich in Wasser, und die Lösung schäumt selbst in starker Verdünnung. Sie ist fällbar durch Tannin und Phosphorwolframsäure. Die letztere Fällung zeigt das für Albumosen charakteristische Verhalten der Lösung in der Wärme und des Wiederausfallens in der Kälte. Die Peptidlösung ist durch Ammonsulfat aussalzbar; sie besitzt, im Gegensatze zum süßen Geschmacke ihres Hauptbestandteiles, des Glycins, den für Peptone charakteristischen bitteren Geschmack; sie gibt, wie überhaupt die höheren Polypeptide es zu tun pflegen, die Biuretreaktion und ist durch Säurehydrolyse sowie durch Trypsin spaltbar. Was will man also eigentlich noch mehr? *E. Fischer* sagt mit Recht, daß man, wenn man einem derartigen Produkte in der Natur begegnete, man wohl keine Bedenken tragen würde, dasselbe als Protein anzusprechen.

Auffindung von Dipeptiden unter den Eiweißspaltungsprodukten.

Die Annahme, daß die Aminosäuren im Proteinmoleküle säureamidartig miteinander verkettet sind, hat durch die Auffindung von Polypeptiden unter den Eiweißspaltungsprodukten eine glänzende Bestätigung erfahren.

1) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 1754 (1907).

Auf der Karlsbader Naturforscherversammlung im Jahre 1902 machte *Emil Fischer* die Mitteilung, daß es ihm gemeinsam mit *Bergell* gelungen sei, aus dem Seidenfibroine durch kombinierte Hydrolyse mit starker Salzsäure, Trypsin und warmem Barytwasser ein kristallinisches Dipeptid zu gewinnen, das als Glycylalanin gedeutet wurde. Diese Annahme wurde später von *E. Fischer* und *Abderhalden* [1]) durch Vergleich der durch partielle Hydrolyse und durch Synthese erhaltenen Produkte sichergestellt.

Seitdem sind noch eine Anzahl durch partielle Hydrolyse aus den verschiedenen Eiweißkörpern gewonnene Dipeptide durch die Untersuchungen von *E. Fischer*, *Abderhalden*, *Levene*, *Osborne*, *Skraup* und ihren Mitarbeitern bekannt geworden; diese Dipeptide enthalten Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Glutaminsäure, Tyrosin und Prolin in verschiedenen Kombinationen [2]).

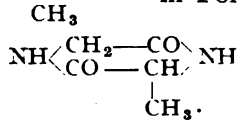
Zur Darstellung derartiger Dipeptide [3]) aus dem Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte empfiehlt es sich, die Eiweißkörper nicht mit Säure zu kochen; dieselben werden vielmehr der langdauernden Einwirkung starker Mineralsäuren bei Zimmertemperatur oder höchstens bei Brutofentemperatur ausgesetzt. Die Schwefelsäure wird mit Baryt, bzw. die Salzsäure mit Kupferoxydul entfernt und sodann eine Trennung hochmolekularer und einfacherer, nicht basischer Spaltungsprodukte durch Phosphorwolframsäure bewerkstelligt. Eine weitere Trennung wird mit Hilfe der Veresterungsmethode durchgeführt, wobei gasförmige Salzsäure unter Kühlung eingeleitet, das Estergemenge aus den Chlorhydraten durch das berechnete Quantum Natrium

1) E. Fischer und Abderhalden, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 752 (1906).

2) E. Fischer und E. Abderhalden, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 752, 2315 (1906); **40**, 3544 (1907). E. Abderhalden, Z. f. physiol. Chemie **63**, 401 (1909). E. Abderhalden und C. Funk, ibid. **62**, 315 (1909); **64**, 436 (1910). P. A. Levene und W. A. Beatty, Journ. of experim. Med. **8**, 461 (1906) und Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 2060 (1906). P. A. Levene und G. B. Wallace, Z. f. physiol. Chemie **47**, 143 (1906). Th. B. Osborne und S. H. Clapp, Amer. Journ. of Physiol. **18**, 123 (1907). Zd. H. Skraup, Monatsh. f. Chemie **29**, 791 (1908). P. A. Levene, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3168 (1910).

3) Vgl. E. Abderhalden, Handb. d. Biochemie **1**, 430 (1909) und Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden **2**, 529—534 (1910).

in Freiheit gesetzt und die Destillation bei niederem Drucke und einer 40° nicht übersteigenden Temperatur durchgeführt wird. Dabei gehen die Ester der Monoaminosäuren teilweise über, während kompliziertere Spaltungsprodukte und höher siedende Aminosäureester im Rückstande bleiben. Die letzteren werden noch durch Ausschütteln mit Äther entfernt und der ungelöste Rückstand schließlich in Alkohol aufgenommen. Beim Stehen der alkoholischen Lösung können aus Dipeptidestern entstandene Anhydride sich kristallinisch abscheiden. So wird beispielsweise ein Glycylalanin $NH_2.CH_2.CO{-}NH.\underset{\displaystyle CH_3}{CH}.COOH$ in Form des Anhydrides zum Vorschein kommen:



Hat man einmal festgestellt, aus welchen Komponenten sich ein gegebenes Polypeptid aufbaut, so ist seine chemische Natur damit noch lange nicht festgestellt. Es ergeben sich dann noch in der Regel mehr oder minder zahlreiche Isomeriemöglichkeiten. Nehmen wir z. B. nur den einfachen Fall eines Dipeptides, das bei seiner Hydrolyse in Alanin und Glycin zerfällt, so ergeben sich für ein solches, von sterischen Konfigurationen ganz abgesehen, ohne weiteres zwei Möglichkeiten: Es kann sich um ein Glycylalanin $NH_2.CH_2.CO{-}NH.\underset{\displaystyle CH_3}{CH}.COOH$ oder aber um ein Alanyl-Glycin $NH_2.\underset{\displaystyle CH_3}{CH}.CO{-}NH.CH_2.COOH$ handeln. Die einfache Analyse kann da keine Entscheidung bringen. *Emil Fischer* hat in einem solchen Falle einen scharfsinnigen Kunstgriff in Anwendung gebracht. Bekanntlich besitzt das Naphthalinsulfochlorid das Vermögen, mit freien NH_2-Gruppen unter Bildung schwerlöslicher, haltbarer Verbindungen zu reagieren. Ein Glycylalanin wird mit β-Naphthalinsulfochlorid die Verbindung $(C_{10}H_7.SO_2)NH.CH_2.CO{-}NH.\underset{\displaystyle CH_3}{CH}.COOH$ geben. Wird diese mit mäßig verdünnter Salzsäure erhitzt, so werden die beiden Glieder der Polypeptidkette auseinandergerissen. Die Verbindung zwischen Naphthalinsulfogruppe und Aminosäure dagegen bleibt erhalten,

Anwendung des Naphthalinsulfochlorids zur Charakterisierung von Polypeptiden.

und bei näherer Untersuchung der Spaltungsprodukte kommt ein β-Naphthalinsulfoglycin $(C_{10}H_7SO_2)NH.CH_2.COOH$ zum Vorschein. Hätte es sich dagegen um eine Alanylglycin gehandelt, so wäre ein β-Naphthalinsulfoalanin $(C_{10}H_7SO_2)NH.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.COOH$ zutage getreten. *Abderhalden* und *C. Funk*[1]) haben die Brauchbarkeit dieser Methode am Beispiele eines Tripeptides, des Glycylalanyltyrosins, dargelegt.

Tripeptide.

Die Bemühungen, durch partielle Hydrolyse von Proteinen zu höher zusammengesetzten Polypeptiden zu gelangen, haben auch bereits einige Erfolge gezeitigt. So erhielt *Abderhalden*[2]) durch vorsichtige Spaltung von Edestin mit 70 proz. Schwefelsäure und nachherige Fraktionierung unter Anwendung von Phosphorwolframsäure, Quecksibersulfat und Silbernitrat ein amorphes Tripeptid, das aus Leucin, Glutaminsäure und Tryptophan bestand. Aus Schafwolle wurde ein Peptid erhalten, das bei der Spaltung Glutaminsäure, Cystin und Tyrosin lieferte, aus Seide ein Alanylglycyltyrosin usw.

Tetrapeptid.

Von besonderem Interesse ist ein Tetrapeptid, das *E. Fischer* und *Abderhalden*[3]) aus Seidenfibroin in der Kälte durch fraktionierte Fällung mit Phosphorwolframsäure und Alkohol dargestellt haben. Dasselbe ist ein amorpher Biuretkörper, der in Wasser leichtlöslich, mit Alkohol fällbar ist, von gesättigter Ammonsulfatlösung in dicken Flocken ausgesalzen wird. Auch Tannin, ebenso wie Salpetersäure in salzreicher Lösung vermag ihn zu fällen. Er trägt sonach durchaus den Charakter einer Albumose, trotzdem sein Molekül nur aus wenigen Komponenten aufgebaut ist. Es besteht aus je zwei Molekülen Glykokoll, einem Molekül d-Alanin und einem Molekül l-Tyrosin. Es gelang weiterhin, das Tetrapeptid in zwei Dipeptide aufzulösen, von denen das eine aus Glykokoll und Alanin, das andere aus Glykokoll und Tyrosin aufgebaut ist; auch wurde mit Hilfe der Naphthalinsulfo-Methode festgestellt, daß sich das Glykokoll am Anfange der Kette befindet. Damit ist aber noch lange nicht alles ge-

1) E. Abderhalden und C. Funk, Z. f. physiol. Chemie **46**, 436 (1910).

2) E. Abderhalden, Z. f. physiol. Chemie **58**, 373 (1909); **72**, 1 (1911).

3) E. Fischer und E. Abderhalden, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3544 (1907). E. Fischer, ibid. **41**, 850 (1908).

schehen. Die Zahl der durch Stellungsisomerie bedingten Möglichkeiten ist noch immer eine große, und nicht weniger als acht strukturisomere Tetrapeptide kommen noch in Betracht. Da hilft nun die Analyse nicht mehr weiter und die Synthese tritt in ihre Rechte. Es wird nichts anderes übrig bleiben, als alle acht möglichen Tetrapeptide synthetisch aufzubauen und nachher zu vergleichen, welches von denselben mit dem aus dem Proteine gewonnenen Polypeptid identisch sei[1]). Das ist nun freilich leicht gesagt. Wissen Sie aber auch, welche Summe von Mühe und Arbeit nur dieses einzige, relativ einfache Problem in praxi bedeutet?

Gestatten Sie mir, hier *Abderhaldens* eigene Worte zu wiederholen: »Wir blicken in ein unermeßlich großes, noch ganz unbekanntes Land. Wir sehen einen ganz klaren Weg vorgezeichnet, die zahlreichen Rätsel, die das Eiweißproblem noch in sich birgt, zu lösen. Dieser Weg ist unzweifelhaft sehr mühsam. Eine Unsumme von Arbeit und Zeit wird notwendig sein, um auch nur die ersten Grundsteine einer exakten Chemie der komplizierteren Eiweißprodukte zu legen, Stufe um Stufe muß erklommen werden, jahrelange Arbeit, ein gewaltiges Maß an Geduld und Ausdauer werden notwendig sein, um dem ersehnten Ziele auch nur nahe zu kommen.«

Nun, an Geduld und Ausdauer hat es — dies lehrt die Kulturgeschichte — der Menschheit seit den Tagen, da sich die Pyramiden aus dem Wüstensande erhoben haben, niemals gefehlt, wenngleich sie mit diesen vortrefflichen Eigenschaften leider nicht stets den würdigsten Zielen zugestrebt hat. So dürfen wir denn auch hoffen, daß es früher oder später gelingen wird, die gewaltige Summe von Kräften verfügbar zu machen, welche noch erforderlich sind, um das Eiweißproblem einem gedeihlichen Abschlusse zuzuführen.

1) Vgl. E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. 1909. S. 258—261.

VI. Vorlesung.

Nukleinsäuren.

Nach der Betrachtung des chemischen Aufbaues der Eiweißkörper wendet sich unsere Aufmerksamkeit naturgemäß dem organisierten Zelleibe und seinen Bestandteilen zu. Da nimmt nun zunächst der Zellkern unser Interesse in Anspruch, jenes merkwürdige Gebilde, dessen charakteristische Formveränderungen die rätselhaften Vorgänge der Zellteilung einleiten. Welches sind nun die chemischen Besonderheiten, welche den Zellkern dem Zelleibe gegenüber auszeichnen?

Dank den grundlegenden Untersuchungen von *Miescher*, *Kossel*, *Altmann* und *Schmiedeberg* wissen wir, daß Spermatozoenköpfe, welche gewissermaßen als isolierte Zellkerne gelten können, der Hauptsache nach aus nukleinsaurem Protamin bzw. nukleinsaurem Histon bestehen. Komplizierter liegen die Verhältnisse, wenn wir die Kernbestandteile von Geweben untersuchen. Wir stoßen hier zunächst auf phosphorhaltige Eiweißkörper oder Nukleoproteide. Wird beispielsweise ein Wasserextrakt aus Thymus mit Essigsäure versetzt, so fällt ein solches Nukleoproteid aus. Die Nukleoproteide lassen sich in einen phosphorfreien Eiweißanteil und in eine phosphorhaltige Nukleinsäure zerlegen. Die Nukleinsäuren vermögen Eiweißkörper zu fällen, und die so erhaltenen Niederschläge sind, wie *Kossel* nachgewiesen hat, den Nukleoproteiden in ihrem Verhalten nicht unähnlich[1]).

Nukleoproteide.

1) **Literatur über Nukleoproteide:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 307—311. (1911). A. Schittenhelm und K. Brahm, Handb. d. Biochemie **1**, 599—608 (1909). F. Samuely, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 449—460 (1910).

Ich will nun den Versuch machen, Ihnen klarzulegen, was wir über den chemischen Aufbau der Nukleinsäuren wissen und was wir darüber nicht wissen. Gehört doch dieses Kapitel zu den allerschwierigsten der physiologischen Chemie, und trotzdem wir im Bereiche desselben namhafte neuere Fortschritte zu verzeichnen haben, sind wir von einer Klarstellung aller einschlägigen Fragen zweifellos noch recht weit entfernt.

Vergegenwärtigen wir uns zuerst, wie wir die Reindarstellung einer Nukleinsäure zu bewerkstelligen vermögen[1]).

Darstellung von Nukleinsäuren.

Zunächst das von *Kossel* und *Neumann* angewandte Verfahren: Will man z. B. die relativ bequem zugängliche Thymusnukleinsäure darstellen, so wird die Thymusdrüse, um das Eiweiß zu koagulieren, in essigsäurehaltigem Wasser aufgekocht, sodann erst zerkleinert und dann mit natriumazetathaltiger Natronlauge heiß extrahiert. Dabei geht die Nukleinsäure neben Albuminaten in Lösung. Die letzteren werden durch Neutralisation mit Essigsäure gefällt. Aus dem Filtrate wird das Natriumsalz der Nukleinsäure durch Alkoholfällung niedergeschlagen und durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt. Die freie Nukleinsäure kann durch Fällung mit salzsäurehaltigem Alkohol gewonnen werden.

Die größte Schwierigkeit bei der Darstellung einer Nukleinsäure besteht in der vollständigen Beseitigung hartnäckig anhaftender Eiweißreste. *Schmiedeberg* hat diese Schwierigkeit bei seinem »Verkupferungsverfahren« in sinnreicher Weise dadurch überwunden, daß er die rohe Nukleinsäure (z. B. protaminfreigemachte Fischspermatozoenköpfe) mit kaliumazetathaltiger Kupferchloridlösung behandelt. Sodann wird mit verdünnter Kalilauge angerührt und die blaue schleimige Masse mit Alkohol versetzt. Dabei fällt die Nukleinsäure aus, während die Eiweißreste in der überstehenden Flüssigkeit gelöst bleiben und ihre Anwesenheit durch die rötliche, für die Biuretreaktion charakteristische Färbung in deutlicher Weise verraten. Lösung und Fällung wird nun so lange wiederholt, bis die Biuretreaktion völlig verschwunden und die Beseitigung der letzten Eiweißreste vollkommen sichergestellt

1) **Literatur über Darstellung von Nukleinsäuren:** A. Steudel, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 570—609 (1910).

ist. Aus dem schließlich erhaltenen Kupfersalze der Nukleinsäure kann diese durch Salzsäure in Freiheit gesetzt werden[1]).

Levene[2]) wiederum, der sich ebenfalls um die Ausbildung der Methodik auf diesem Gebiete sehr verdient gemacht hat, verwendet die Pikrinsäure, um Nukleinsäuren und Eiweißstoffe voneinander zu trennen. So wurde beispielsweise Kabljausperma, nachdem es zur Beseitigung der basischen Protamine mit Schwefelsäure vorbehandelt worden war, mit Ammoniak extrahiert und der mit Essigsäure angesäuerte Auszug sodann zur Beseitigung der Eiweißkörper mit Pikrinsäure gefällt. Aus dem Filtrate letzterer Fällung wurde die Nukleinsäure mit Alkohol niedergeschlagen.

Die einzelnen Methoden können auch zweckmäßigerweise miteinander kombiniert werden. So ist *Wilhelm Löbisch*[3]) der Schwierigkeiten, welche die Reindarstellung der Nukleinsäure aus der Milchdrüse bot, dadurch Herr geworden, daß er die *Schmiedeberg*sche Methode einerseits mit derjenigen von *Levene*, andererseits aber mit der von *Neumann* kombinierte.

Hydrolytische Spaltung.

Wir werden uns in dem komplizierten Aufbau der Nukleinsäuren am schnellsten zurechtfinden, wenn wir zunächst die Spaltungsprodukte[4]) betrachten, in welche dieselben bei energischer Hydrolyse zerfallen, und uns erst dann darüber klar zu werden versuchen, wie diese Komponenten sich zusammenfügen, um das große Nukleinsäuremolekül aufzubauen.

Vergegenwärtigen wir uns also zunächst die Tatsache, daß die echten Nukleinsäuren bei ihrer hydrolytischen Spaltung vier

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **43**, 58 (1900); **57**, 310 (1907), vgl. auch: L. Herlant, ibid. **44**, 148 (1900). C. L. Alsberg, ibid. **51**, 239 (1904). W. F. Boos, ibid. **55**, 16 (1906).

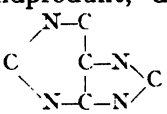
2) P. A. Levene, Z. f. physiol. Chemie **32**, 541 (1901); **37**, 402 (1902/3); **38**, 80 (1903); **39**, 4 (1903).

3) W. Löbisch jun. (Wiener physiol. Institut), Hofmeisters Beitr. **8**, 194 (1906).

4) **Literatur über Spaltungsprodukte der Nukleinsäure:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. 1911. S. 294—306, 312—319. H. Steudel, Biochem. Zentralbl. **6**, 125 (1907). R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 72—106 (1904); **5**, 782—803 (1906). E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. 1909. S. 370—388 (1909). A. Schittenhelm und K. Brahm, Handb. d. Biochemie **1**, 608—646 (1909).

Gruppen von Produkten liefern: die Purinbasen, die Pyrimidinbasen, die Kohlehydratgruppe und die Phosphorsäure. Wir wollen uns nun mit jeder einzelnen von diesen Gruppen etwas eingehender befassen.

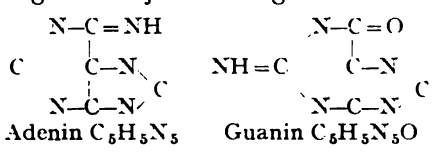
Purinbasen. Wir beginnen mit den Purinbasen. Man weiß, daß beim Zellkernzerfall, er möge sich auf dem Wege der chemischen Spaltung in vitro oder des physiologischen Abbaues in vivo vollziehen, vier Basen, das Guanin, Adenin, Xanthin und Hypoxanthin auftreten können, welche sich, ebenso wie ihr physiologisches Endprodukt, die Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$, von dem

Purinkerne  herleiten.

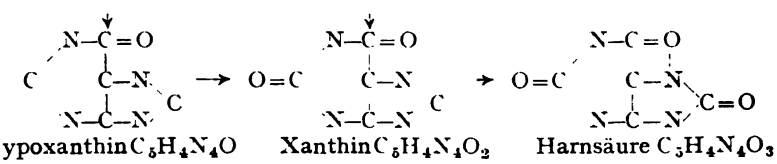
Nun hat aber die Sachlage dadurch eine wesentliche Vereinfachung erfahren, daß nur zwei von diesen Basen, das Guanin und das Adenin, in den Bau des Nukleinsäuremoleküls als primäre Zellbestandteile eingefügt sind, während die beiden anderen, das Xanthin und das Hypoxanthin, leicht aus den erstgenannten durch chemische Eingriffe und durch physiologische Fermenteinwirkungen entstehen, indem einfach eine zweiwertige Iminogruppe unter Ammoniakabspaltung durch den ebenfalls zweiwertigen Sauerstoff ersetzt wird:

$$\text{>C = NH} + H_2O = \text{>CO} + NH_3$$

Nachstehendes Schema wird Ihnen den Aufbau und Zusammenhang dieser Basen untereinander und mit der Harnsäure klar machen, wobei ich, größerer Übersichtlichkeit halber, nur das Purinskelett mit den anhängenden Iminogruppen und Sauerstoffen anschreibe, Wasserstoffe und doppelte Bindungen innerhalb des Kerngerüstes jedoch weglasse:

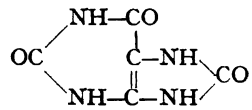


Adenin $C_5H_5N_5$ Guanin $C_5H_5N_5O$



Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$ Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$

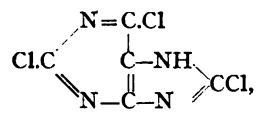
Dieses Schema zeigt Ihnen, daß das Adenin und Guanin durch Desamidierung in Hypoxanthin, bzw. Xanthin, die letzteren aber durch Oxydation in Harnsäure überzugehen vermögen. Die Harnsäure



ist das physiologische Endprodukt der Reihe.

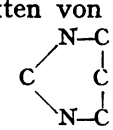
Ich werde bei Gelegenheit der Besprechung des Purinstoffwechsels noch ausführlich auf diesen Zusammenhang zurückkommen, dem man es in seiner klaren Anschaulichkeit wahrlich nicht anmerkt, welches Aufgebot mühevoller Arbeit zu seiner Klarlegung erforderlich gewesen ist.

Auch wäre die erfolgreiche chemische und physiologische Durcharbeitung des ganzen Gebietes wohl schwerlich möglich gewesen, wenn nicht *Emil Fischer*, ausgehend vom Trichlorpurin



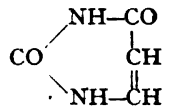
welches leicht aus harnsaurem Kali durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid erhalten wird, alle hierbei in Betracht kommenden Substanzen durch eine lange Reihe glänzend durchgeführter Synthesen leichter zugänglich gemacht hätte[1]).

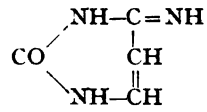
Pyrimidinbasen.

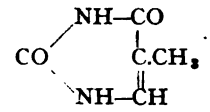
Wir gelangen nunmehr zu den Pyrimidinbasen[2]), deren Entdeckung wir *Albrecht Kossel* verdanken. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern *Neumann* und *Ascoli* hat *Kossel* unter den Zersetzungsprodukten von Nukleinsäuren drei Derivate des Pyrimidinkernes  aufgefunden:

1) E. Fischer, Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). Berlin, Verl. von J. Springer (1907). 608 Seiten.

2) **Literatur über Pyrimidinbasen:** A. Schittenhelm und K. Brahm, Handb. d. Biochemie **1**, 641—646 (1908). R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 91—100 (1904).


Uracil

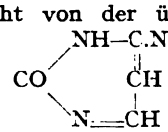

Cytosin[1])


Thymin

Wie ersichtlich, verhält sich das Cytosin zum Uracil, wie das Adenin zum Hypoxanthin. Aus den wichtigen Untersuchungen *Steudels* und Anderer geht nun hervor, daß man zum mindesten für die typischen tierischen Nukleinsäuren nur das Thymin und Cytosin als primäre Bestandteile der Nukleinsäure gelten lassen kann, während das Uracil einer sekundären Desamidierung seine Entstehung verdankt.

Anders liegen die Verhältnisse vielleicht bei pflanzlichen Nukleinsäuren, und zwar ist die primäre Natur des Uracils im Molekül der Hefe- und Triticonukleinsäure behauptet worden [2]).

Der Pyramidinkern stellt die Hälfte eines Purinkernes dar; es erschien daher von vornherein denkbar, daß die Pyrimidinderivate durch sekundäre Spaltungsvorgänge aus Purinbasen hervorgehen. So hat denn auch *Burian* angegeben, daß durch Einwirkung von Schwefelsäure in der Hitze bei Gegenwart von Zucker dem Cytosin oder Uracil ähnliche Substanzen aus Purinbasen entstehen können, und er hat infolgedessen die Präexistenz der Pyrimidinbasen im Nukleinsäuremolekül angezweifelt [3]). Die Berechtigung dieses Einwandes ist jedoch von *Steudel* [4]), angefochten worden. Sodann haben aber *Osborne* und *Heyl* an der Triticonu-

1) Obige Schreibweise weicht von der üblichen des Cytosins als eines 6-Amino-2-oxypyrimidins  ab; doch scheint mir dieselbe vom Standpunkte chemischer Tautomerie aus zulässig und im Interesse der Übersichtlichkeit vorzuziehen. Analoges gilt für die Schreibweise des Adenins und Guanins.

2) R. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**. 3150 (1910). R. A. Levene und F. B. La Forge, ibid. **43**, 3164 (1910). Osborne und Harris, Z. f. physiol. Chemie **36**, 85 (1902) und Amer. Journ. of Physiol. **21**, 157 (1907).

3) R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **5**, 793—800 (1906) und Z. f. physiol. Chemie **51**, 438 (1907).

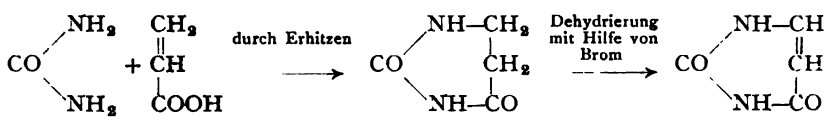
4) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **53**, 508 (1907).

kleinsäure den Nachweis geführt, daß man durch kurzdauerndes Erhitzen derselben mit stark verdünnter Schwefelsäure die Purinbasen abzuspalten vermag. Hat man diese nun durch Silbersulfatfällung beseitigt, so kann man durch Einwirkung stärkerer Schwefelsäure aus dem Filtrate noch reichlich Pyrimidinbasen gewinnen[1]). Da überdies von *Steudel*[2]) gezeigt worden ist, daß auch bereits bei Oxydation von Nukleinsäure mit Salpetersäure in der Kälte Pyrimidinbasen auftreten, (nur wird das Cytosin durch die Wirkung salpetriger Säure desamidiert und in Uracil übergeführt), liegt gegenwärtig kein Grund mehr vor, daran zu zweifeln, daß die Pyrimidinbasen wesentliche und vorgebildete Bestandteile des Nukleinsäuremoleküls darstellen.

Synthese der Pyrimidine.

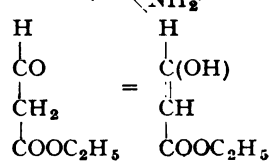
Angesichts der großen physiologischen Bedeutung der Pyrimidinbasen als wesentlicher Bausteine der Zellkernsubstanz ist es von Wichtigkeit, daß dieselben nunmehr auch auf synthetischem Wege zugänglich geworden sind.

Die Synthese der Pyrimidine ist auf mehrfache Art gelungen. *Emil Fischer*[3]) hat den Pyrimidinkern aus Harnstoff und Akrylsäure zusammengeschweißt:



Harnstoff Akrylsäure Hydrouracil Uracil.

Es hat ferner *Wheeler* eine elegante Pyrimidinsynthese in der Art ausgeführt, daß er Thioharnstoff ($CS(NH_2)_2$) und das Natriumsalz des Formylessigesters

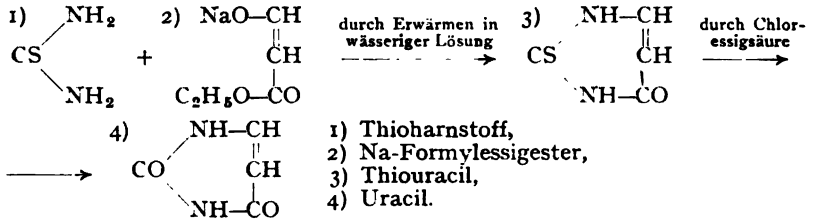


1) Th. B. Osborne und W. F. Heyl, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 157 (1908), vgl. auch: P. A. Levene und J. A. Mandel, Biochem. Z. **9**, 233 (1908).

2) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **48**, 425 (1906).

3) E. Fischer und G. Roeder, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3751 (1901).

zu Thiouracil zusammenfügte und den Schwefel in diesem letzteren sodann durch Sauerstoff ersetzte[1]).



1) Thioharnstoff,
2) Na-Formylessigester,
3) Thiouracil,
4) Uracil.

Kohlehydratkomplexe. a) Hexose.

Wir gelangen nunmehr zu den Kohlehydratkomplexen im Nukleinsäuremoleküle, wobei wir zwischen den Hexosen und Pentosen scharf zu unterscheiden haben.

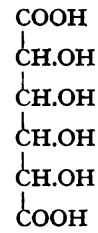
Das Vorkommen eines Hexosekomplexes ist in Nukleinsäuren von *Kossel* und seinen Schülern indirekt aus dem Auftreten von Lävulinsäure $CH_3.CO.CH_2.CH_2.COOH$ bei der Spaltung der genannten Substanzen mit starken Säuren längst erschlossen worden, da man wußte, daß Hexosen unter gleichen Versuchsbedingungen Lävulinsäure liefern. Die Versuche, das Kohlehydrat als solches zu isolieren, blieben lange Zeit resultatlos, bis es schließlich *Steudel*[2]) gelungen ist, wenn auch nicht den Zucker als solchen, so doch ein nahes Derivat desselben, die »Epizuckersäure«, zu isolieren.

Wird Nukleinsäure mit starker Salpetersäure bei Zimmertemperatur gespalten, so erhält man zunächst eine Kristallisation der Nitrate der Purinbasen. Wird sodann die Salpetersäure durch wiederholtes Abdampfen bei niederer Temperatur größtenteils beseitigt und die Phosphorsäure durch Baryt, der Barytüberschuß durch Kohlensäure entfernt, so kristallisieren Thymin und Uracil aus. Durch Fällung des Filtrates mit Alkohol wurde epizuckersaurer Baryt als amorpher Niederschlag erhalten. Nach Beseitigung des Baryts mit Schwefelsäure wurde die freie Säure mit Chinin neutralisiert und das in kaltem Wasser schwer lös-

1) H. L. Wheeler und L. M. Liddle, Journ. Amer. Chem. Soc. **30**, 1152, 1156 (1908), vgl. auch: H. L. Wheeler, F. H. Merriam, Johnson, Amer. chem. Journ. **29**, 478, 492 (1903).

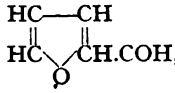
2) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **50**, 538 (1907); **52**, 62 (1907); **55**, 407 (1908); **56**, 212 (1908) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 585 (1910).

liche, gut kristallisierende Chininsalz der Epizuckersäure isoliert. Es handelt sich um eine noch nicht genauer erforschte zweibasische Säure $C_6H_{10}O_8$ vom Typus der Zuckersäure



b) Pentosen.

Es ist vielfach die Meinung verbreitet, daß auch echte tierische Nukleinsäuren vom Typus der Thymusnukleinsäure neben dem Hexosekomplexe noch eine Pentose enthalten; insbesondere wird die Farbenreaktion, welche die Nukleinsäuren mit Phloroglucin und Salzsäure geben, oft als Pentosereaktion gedeutet. In Wirklichkeit stimmt aber diese Farbenreaktion keineswegs mit derjenigen einer Pentose überein, vor allem aber sind die Furfurolmengen, die auftreten, wenn eine echte Nukleinsäure aus tierischen Geweben der Destillation mit konzentrierter Salzsäure unterworfen wird, so außerordentlich gering, daß sie keinen Rückschluß auf die Anwesenheit eines Pentosekomplexes im Nukleinsäuremoleküle gestatten[1]).

Und dennoch unterliegt es keinem Zweifel, daß die Pentosen beim Aufbaue des Zellkernes eine wichtige Rolle spielen. Zwar läßt sich die Menge der Pentosen, die aus tierischen Geweben gewonnen werden können, nicht mit derjenigen vergleichen, welche viele pflanzliche Organe in Form komplexer Polysaccharide, der Pentosane, enthalten. Wird jedoch ein tierisches Organ, einem im Laboratorium von *Salkowski* ausgearbeiteten Vorgange[2]) folgend, der Destillation mit starker Salzsäure unterworfen, so tritt Furfurol,  , das bekanntlich bei dem gleichen Vorgange sich mit großer Leichtigkeit aus Pentosen bildet, in

1) Vgl. H. Steudel, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 580ff. (1910) und Z. f. physiol. Chemie **56**, 212 (1908).

2) G. Grund, Z. f. physiol. Chemie **35**, 130 (1902), vgl. auch: E. Bendix und E. Ebstein, Z. f. allgem. Physiol. **2**, 1 (1902). E. Ebstein, Zentralbl. f. Stoffw. **3**, 503 (1902). O. v. Fürth und E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **10**, 181 (1907).

nicht ganz unerheblichen Mengen im Destillate auf und kann, an Phloroglucin gebunden, nach *Tollens* leicht quantitativ bestimmt werden.

Woher stammt nun diese Pentose? Zweifellos aus den Nukleoproteiden. *Hammarsten*[1]) hat im Pankreasnukleoproteide eine Pentose entdeckt, die später genauer studiert und von *Carl Neuberg*[2]) als Xylose bezeichnet worden ist.

Was nun zunächst die Natur der Organpentose betrifft, ist dieselbe von verschiedenen Autoren der Reihe nach als l-Xylose, Arabinose, Lyxose und »Karnose« bezeichnet worden. Gegenwärtig haben sich *Levene* und *Jacobs* einerseits, *Haiser* und *Wenzel* andererseits darüber geeinigt, daß die Pentose, welche im Pankreas und im Muskel in Form komplexer Verbindungen (der Guanylsäure und Inosinsäure usw.) enthalten ist, eine d - Ribose sei, während *Neuberg* einwendet, daß durch diese Annahme durchaus nicht alle Widersprüche beseitigt werden, welche auf diesem schwierigen Gebiete vorliegen. Diese Meinungsverschiedenheiten zwischen so vielen exakten Untersuchern beweisen nur, daß die Technik der Erkennung von Kohlehydraten denn doch noch nicht so weit gediehen ist, um dort, wo das Untersuchungsmaterial nur in sehr kleinen Mengen zugänglich ist, alle Zweifel zu beseitigen. Übrigens ist die ganze Frage für den Chemiker interessanter als für den Biologen, umsomehr, als man ja weiß, mit welcher Leichtigkeit sich Konfigurationsänderungen in der Zuckerreihe vollziehen können.

Quantitativer Abbau der echten Nukleinsäuren.

Wir wollen nunmehr, nachdem wir die Bruchstücke kennen gelernt haben, in die das Nukleinsäuremolekül bei der Hydrolyse zerfällt, den Versuch wagen, uns das Bild der Nukleinsäure als solcher zu rekonstruieren.

1) O. Hammarsten, Z. f. physiol. Chemie **19**, 19 (1893).

2) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1467 (1902).

3) J. Bang, Z. f. physiol. Chemie **31**, 411 (1900). J. Wohlgemuth, ibid. **37**, 475 (1903). C. Neuberg und B. Brahn, Biochem. Z. **5**, 438 (1907). F. Bauer, Hofmeisters Beitr. **10**, 345 (1907). P. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 1198, 2102, 2703, 3247 (1909); **43**, 3147 (1910). C. Neuberg, ibid. **42**, 2806 (1909); **43**, 3501 (1910). B. Rewald, ibid. **43**, 3502 (1910). F. Haïser und F. Wenzel, Monatsh. f. Chemie **31**, 357 (1910).

Da muß denn nun zunächst zugestanden werden, daß nicht einmal über die Bruttoformel der bestuntersuchten Nukleinsäuren dieser Kategorie Einigung erzielt werden konnte. Immerhin hat die Sachlage insofern eine wesentliche Vereinfachung erfahren, als man früher eine unbegrenzte Mannigfaltigkeit von Nukleinsäuren vermutet hat, während man jetzt geneigt ist, anzunehmen, daß man mit zwei Typen tierischer Nukleinsäuren ein Auskommen finden kann: dem Typus der Thymusnukleinsäure und dem Typus der Guanylsäure.

Es scheint, daß man, wenn man irgend ein tierisches Gewebe, es möge sich nun um Thymus, Milz, Niere, Darmschleimhaut, Pankreas, Milchdrüse, Plazenta, spermareichen Hoden usw. handeln, nach dem gleichen Verfahren verarbeitet, Produkte von ganz oder nahezu übereinstimmender Beschaffenheit erhält, die echten Nukleinsäuren[1]).

Für die Zusammensetzung derselben kommen heute im wesentlichen zwei Ausdrücke in Betracht: die Formel von *Steudel* $C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4$ und diejenige von *Schmiedeberg*[2]) $C_{49}H_{56}N_{14}O_{26}P_4$. Es entfallen sonach auf je 4 P 40 bis 43 Kohlenstoffatome und 14 oder 15 Stickstoffatome.

Von der Elementaranalyse allein ist hier, wo es sich um hochmolekulare amorphe Substanzen handelt, trotz aller darauf verwendeten Mühe und Sorgfalt, keine sichere Entscheidung zu erwarten; eine solche vermögen nur Spaltungsversuche mit quantitativer Bestimmung der Spaltungsprodukte zu erbringen.

Solche sind nun von *Steudel* in vortrefflicher Weise durchgeführt worden, und sie haben zu dem Resultate geführt, daß die Nukleinsäure bei hydrolytischer Spaltung in je ein Molekül Guanin, Adenin, Thymin, Cytosin, in vier Moleküle Hexose und vier Moleküle Metaphosphorsäure zerfällt[3]).

1) P. A. Levene, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 213 (1905). P. A. Levene und J. A. Mandel, Z. f. physiol. Chemie **46**, 155 (1905); **47**, 140 (1906); **50**, 1 (1906). W. Jones, Journ. of biol. Chem. **5**, 1 (1908). T. Kikkoji, Z. f. physiol. Chemie **53**, 411 (1907). K. Inouye und Y. Kotake, ibid. **46**, 201 (1905). W. Löbisch jun., Hofmeisters Beitr. **8**, 194 (1906).

2) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **57**, 309 (1907).

3) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **53**, 16 (1907); **72**, 305 (1911) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 580 (1910).

$$C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4 + 8H_2O + 2O = \underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O} + \underset{\text{Adenin}}{C_5H_5N_5} + \underset{\text{Thymin}}{C_5H_6N_2O_2}$$

$$+ \underset{\text{Cytosin}}{C_4H_5N_3O} + 4\underset{\text{Hexose}}{C_6H_{12}O_6} + 4\underset{\text{Metaphosphorsäure.}}{HPO_3}$$

Die Theorie deckt sich recht gut mit der praktischen Ausbeute, und eine Differenz von 2O, deren Auftreten in der Gleichung nicht recht motiviert erscheint, fällt bei einer Umsetzung von 40O nicht allzu schwer ins Gewicht.

Die *Steudelsche* Formel hat mancherlei Anfechtungen erfahren. So hat kürzlich *Ivar Bang*[1]) dieselbe kritisiert und der Vermutung Ausdruck gegeben, daß nur drei Moleküle Hexose in der Thymusnukleinsäure enthalten seien. Immerhin scheint es mir, daß die *Steudelsche* Formel dem bisher vorliegenden Tatsachenmateriale in einfachster Form Rechnung trägt; auch sprechen die Untersuchungen von *Jones*[2]) u. a. dafür, daß die echten Nukleinsäuren aus Thymus, Milz, Pankreas usw. miteinander wirklich identisch sind.

Noch komplizierter liegen die Dinge hinsichtlich der pentosehaltigen pflanzlichen Nukleinsäuren. So ist *Osborne*[3]) auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen geneigt, der Triticonukleinsäure die Formel $C_{41}H_{61}N_{16}P_4O_{31}$ zuzuschreiben und weiter anzunehmen, daß in derselben je ein Molekül Adenin, Guanin, Uracil und Cytosin enthalten ist. Doch wendet demgegenüber *Steudel*[4]) ein, daß die Summe der N-Atome in den angegebenen Spaltungsprodukten 15 beträgt, obiger Ausdruck sonach ein Stickstoffatom zuviel enthält; auch stimme die Uracilausbeute nicht mit der Formel überein.

Für die der Triticonukleinsäure[5]) sicherlich ähnliche Hefenukleinsäure hat eine neue im *Steudelschen* Laboratorium aus-

---

1) J. Bang, Biochem. Z. **27**, 310 (1911), vgl. auch: R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **5**, 783 (1906). P. A. Levene und J. A. Mandel, Biochem. Z. **10**, 215 (1908).

2) W. Jones, Journ. of biol. Chem. **5**, 1 (1908).

3) Th. B. Osborne und J. F. Harris, Z. f. physiol. Chemie **36**, 85 (1902). Th. B. Osborne und F. W. Heyl, Americ. Journ. of Physiol. **21**, 157 (1907).

4) H. Steudel, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth., **2**, 156 (1910).

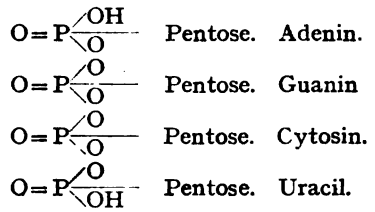
5) Vgl. P. A. Levene und F. B. La Forge, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 3164 (1910).

geführte Untersuchung[1]) die Formel $C_{29}H_{42}N_{13}P_3O_{23}$ als einfachsten Ausdruck ihrer Zusammensetzung ergeben und es soll die hydrolytische Spaltung derselben nach der Gleichung:

$$C_{29}H_{42}N_{13}P_3O_{23} + 6H_2O = \underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O} + \underset{\text{Adenin}}{C_5H_5N_5} + \underset{\text{Cytosin}}{C_4H_5N_3O} + 3\underset{\text{Pentose}}{C_5H_{10}O_5} + 3H_3PO_3$$

erfolgen.

Dagegen bringen *Levene* und *Jakobs*[2]) ihre vorläufige Anschauung über die Zusammensetzung des Moleküls der Hefenukleinsäure in folgender schematischer Darstellung zum Ausdrucke:



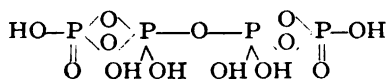
Es wird sicherlich noch viel Arbeit kosten, bis man diese Verhältnisse klar zu überblicken vermag, doch wird die Methode des quantitativen Abbaues sicherlich in absehbarer Zeit zum Ziele führen.

Konfiguration der Nukleinsäuren.

Was wissen wir nun über die Art und Weise, wie sich die einzelnen Komponenten zusammenfügen, um das große Nukleinsäuremolekül aufzubauen?

Als Kern derselben kann die Phosphorsäure betrachtet werden.

Man hat an die Möglichkeit gedacht, daß sich die vier Phosphoratome der Nukleinsäure zu einer kondensierten Phosphorsäure vom Charakter der Tetraphosphorsäure zusammenfügen[3]),

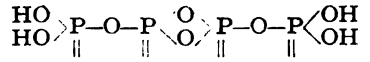


1) K. Kowalewsky (Physiol. Institut d. Universität Berlin), Z. f. physiol. Chemie **69**, 240 (1910).

2) P. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 3151 (1910); **44**, 1027 (1911).

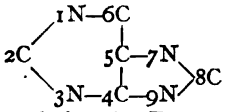
3) R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **5**, I, 104 (1904).

oder daß sich die vier Phosphoratome etwa nach dem Schema



oder in ähnlicher Weise gruppieren[1]). Über das Gebiet der Hypothese ist man aber dabei nicht hinausgelangt.

Hinsichtlich der Purinbasen weiß man, daß sie nur locker im Verbande des Nukleinsäuremoleküls haften, derart, daß sie schon durch Einwirkung starker Mineralsäuren in der Kälte abgespalten werden können, ohne daß die Phosphorsäure gleichzeitig aus ihrer Bindung herausgelöst werden muß. Es kann dabei eine reduzierende Lösung resultieren.

Aus dem Verhalten der Nukleinsäuren und der Purinbasen gegen Diazokörper hat *Burian*[2]) erschlossen, daß die letzteren im Nukleinsäuremoleküle an dem mit »7« bezeichneten Atome des Purinkernes  haften. Es scheint aber auch das Atom »8« dafür in Betracht zu kommen[3]).

Man hat ferner aus dem Umstande, daß bisher keine Verbindungen von Nukleinsäuren mit Säuren beobachtet worden sind, geschlossen, daß die basischen Gruppen der Purin- und Pyrimidinbasen nicht endständig im Moleküle der Nukleinsäure vorhanden sein können[4]). Andererseits beweist der ausgesprochen saure Charakter der letzteren, daß ein Teil der Hydroxyle der darin enthaltenen komplexen Phosphorsäure sicherlich frei ist, und es werden die Nukleinsäuren meist als vier- bis sechsbasische Säuren aufgefaßt.

Partielle Spaltung der Nukleinsäuren.

Man hat sich begreiflicherweise auch bemüht, das Nukleinsäureproblem dadurch zu vereinfachen, daß man den totalen hydrolytischen Abbau (in ähnlicher Weise, wie dies in so großem

1) Th. Osborne und J. F. Harris, Z. f. physiol. Chemie **36**, 120 (1902). J. Bang, ibid. **31**, 425 (1909).

2) R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 89—91 (1904); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 708 (1904) und Z. f. physiol. Chemie **51**, 425 (1907).

3) H. Fischer (Klin. Fr. Müller, München), Z. f. physiol. Chem. **60**, 69 (1909).

4) Vgl. H. Steudel, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 582 (1910)

Umfange beim Studium der Proteine geschehen ist) durch einen schrittweisen partiellen Abbau ersetzte[1]).

Dabei gelangt man zunächst von der schwerlöslichen und gelatinierenden nativen Nukleinsäure (»a«) zu einer leichter löslichen und nicht gelatinierbaren Nukleinsäure »b«. Wird die eine Hälfte der Purinbasen abgesprengt, so resultiert die Heminukleinsäure. *Schmiedeberg* ist es gelungen, die dem Nukleinsäurekerne nur locker anhaftenden Purinbasen ganz zu entfernen; es resultierte so ein Produkt, das von *Schmiedeberg* als »Nukleotinphosphorsäure«, von *Kossel* und *Neumann* als »Thyminsäure« bezeichnet worden ist[2]).

Als ein wesentlicher Fortschritt ist es nun zu begrüßen, daß es *Levene*[3]) kürzlich gelungen ist, durch partielle Spaltung sowohl aus echten Nukleinsäuren, als auch aus den gleich zu erörternden Substanzen dieser Reihe vom Typus der Guanylsäure und Inosinsäure Komplexe zu isolieren, die aus nur zwei Gliedern bestehen, nämlich aus einem Kohlehydrate, das entweder mit der Phosphorsäure, oder aber mit einer Base verbunden ist.

So resultierte aus Thymusnukleinsäure eine allerdings noch nicht kristallinisch erhaltene Hexosephosphorsäure und aus Inosinsäure das schön kristallisierende Barytsalz einer d-Ribosephosphorsäure.

Andererseits wurde aus der Inosinsäure das Inosin[4]), aus Guanylsäure und Hefenukleinsäure das Guanosin, aus dieser letzteren überdies das Adenosin gewonnen. Es sind dies aus Hypoxanthin, Guanin bzw. Adenin und einer Pentose zusammengesetzte Doppelverbindungen, die uns die Tatsache anschaulich machen, daß die Kohlehydratgruppe im Nukleinsäuremoleküle zwischen Phosphorsäure und Base eingeschaltet ist. Inosin, Guanosin, Adenosin.

Phosphorsäure ←— Kohlehydrat —→ Base.

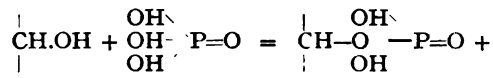
1) **Literatur über partiellen Nukleinsäureabbau:** R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **5**, 784 (1906). C. L. Alsberg, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 239 (1904).

2) Vgl. H. Steudel und P. Brigl, Z. f. physiol. Chemie **70**, 398 (1911).

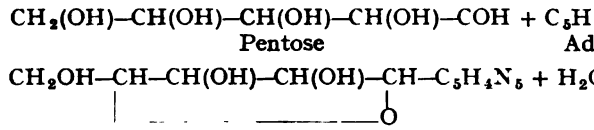
3) P. A. Levene, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 605—609 (1910). P. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2703 (1908); **42**, 335, 1198, 2469, 2474, 2703 (1909).

4) Vgl. F. Haiser und F. Wenzel, Monatsh. f. Chemie **29**, 157 (1908); **30**, 147, 371 (1909).

Dabei ist die Verbindung zwischen Phosphorsäure und Kohlehydrat allem Anscheine nach eine esterartige:



während für die Bindung zwischen Base und Kohlehydrat eine sogenannte glykosidartige Bindung in Betracht kommt, z. B.



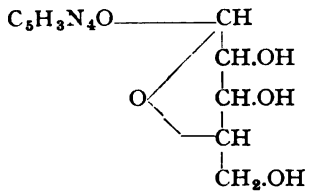
Die Darstellung derartiger Komplexe gelingt nicht allzu schwer. So wurde z. B. zur Gewinnung des Guanosins aus der Guanylsäure des Pankreas eine neutrale Lösung dieser letzteren im Einschlußrohre auf 135° erhitzt. Beim Abkühlen schied sich das kristallinische Guanosin aus dem Rohrinhalte gallertig ab und konnte durch Umkristallisieren rein erhalten werden.

Interessanterweise scheint das Guanosin auch in freier Form in der Pankreasdrüse vorzukommen[1]; *Schultze*[2]) in Zürich hat kürzlich das in Pflanzenorganen verbreitete »Vernin« aus Kürbiskeimlingen in größeren Mengen dargestellt und als Guaninpentosid erkannt. Auch in Samen, im Blütenstaube und im Mutterkorne ist Guanosin gefunden worden[3]); offenbar kommt derartigen Substanzen eine große physiologische Bedeutung zu.

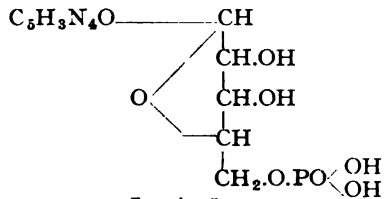
Auch das Inosin, welches aus Hypoxanthin und einer Pentose zusammengesetzt ist, kann nach den Untersuchungen von *Haiser* und *Wenzel* entweder als solches, oder aber in Verbin-
Inosinsäure. dung mit Phosphorsäure als Inosinsäure[4]) auftreten, eine Substanz, die seinerzeit von *Justus von Liebig* gelegentlich seiner klassischen Untersuchungen über die Bestandteile der Flüssigkeit des Fleisches entdeckt worden ist. Es hat sich nämlich ergeben, daß das Karnin, welches von *Weidel* als Bestandteil des Fleisch-

1) P. A. Levene und W. A. Jacobs, Biochem. Z. **28**, 127 (1910).
2) E. Schultze, Z. f. physiol. Chemie **66**, 128 (1910).
3) E. Schultze und G. Trier, Z. f. physiol. Chemie **70**, 143 (1910).
4) C. Neuberg und B. Brahn, Biochem. Z. **5**, 438 (1907). F. Bauer (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **10**, 345 (1907). P. A. Levene und W. A. Jacobs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **44**, 746 (1911).

extraktes beschrieben und später auch in Pflanzen (wie im Hafer und der Zuckerrübe) aufgefunden worden ist, kein einheitlicher Körper, sondern ein schon durch Wasserextraktion trennbares Gemisch von Hypoxanthin und Inosin darstellt. Dementsprechend würde die Formel für das Inosin und die Inosinsäure etwa folgende Gestalt annehmen:



Inosin.



Inosinsäure.

wobei auf die noch strittige sterische Konfiguration der Pentose keine Rücksicht genommen ist.

Guanylsäure.

Der Inosinsäure sicherlich nahe verwandt ist die Guanylsäure aus dem Pankreas.

Hammarsten hat seinerzeit ein Nukleoproteid aus dem Pankreas in der Weise dargestellt, daß er das frische Organ mit Wasser auskochte, das Filtrat mit Säure fällte und den gewonnenen Niederschlag durch wiederholtes Lösen in Alkali und Fällen mit Säure reinigte.

Aus diesem Nukleoproteide hat *Ivar Bang*[1]) durch Kochen mit Alkali, Entfernung des Alkalialbuminates, Neutralisation und Umfällung aus kochendem Wasser seine »β-Guanylsäure« erhalten.

Einige Jahre später hat nun *Bang*[2]) gemeinsam mit *Raaschou* ein neues Verfahren beschrieben, um die schwer zugängliche Guanylsäure in viel bequemerer Art und mit viel besserer Ausbeute zu gewinnen. Während dieselbe nämlich früher nur aus dem in heißem Wasser löslichen Nukleoproteide *Hammarstens* dargestellt worden war, und die Hauptmenge der Pankreasproteide dabei von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen blieb, wurde nunmehr das ganze Pankreas durch heiße Natronlauge ver-

1) J. Bang, Z. f. physiol. Chemie **26**, 133 (1898); **31**, 411 (1900).

2) J. Bang und Raaschou, Hofmeisters Beitr. **4**, 174 (1903). J. Bang, Hofmeisters Beitr. **11**, 76 (1907).

flüssigt, schließlich mit Essigsäure angesäuert, filtriert, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, eingeengt, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt. So wurde die α-Guanylsäure erhalten.

Die α-Guanylsäure sollte aus vier Molekülen Phosphorsäure, vier Molekülen Guanin und vier Glyzerinpentosegruppen bestehen und sich von der β-Guanylsäure lediglich durch den Mehrgehalt einer Glyzerinpentosegruppe unterscheiden.

Ich habe nun gemeinsam mit *Jerusalem*[1]) nachgewiesen, daß die Pankreasnukleinsäuren kein Glyzerin enthalten. Dazu bedienten wir uns des sehr verläßlichen Glyzerinbestimmungsverfahrens von *Zeisel* und *Fanto*, welches darauf beruht, daß Glyzerin durch siedende Jodwasserstoffsäure in flüchtiges Isopropyljodid $\begin{matrix}CH_3\\|\\CH-J\\|\\CH_3\end{matrix}$ umgewandelt und dieses mit Silbernitrat zu Jodsilber umgesetzt wird. Unsere diesbezüglichen Angaben sind von *Steudel*[2]) bestätigt und später auch von *Bang*[3]) anerkannt worden.

Es hat sich uns nun weiter ergeben, daß die Nukleinsäure, welche man nach dem neueren Verfahren von *Bang* und *Raaschou* erhält, durchaus den Charakter der gewöhnlichen typischen Nukleinsäuren trägt. Es hat mich dies dazu veranlaßt, die Existenz der Guanylsäure überhaupt zu bezweifeln. Es war dies zweifellos ein Irrtum meinerseits, den ich auch richtiggestellt habe[4]), sobald ich ihn erkannt hatte. Die Sachlage ist nämlich, wie sich auch aus einer Nachprüfung der Frage durch *Steudel*[5]) sowie aus den Befunden von *Levene* und *Jones* ergibt, die, daß das Pankreas Nukleoproteide verschiedener Art enthält. Anscheinend die Hauptmenge derselben liefert Thymusnukleinsäure, welche sich von den aus anderen Organen gewonnenen Nukleinsäuren der gleichen Kategorie nicht in auffallender Weise unterscheidet. Außerdem enthält das Pankreas aber noch ein

1) O. v. Fürth und E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **10**, 174 (1907).
2) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **53**, 539 (1907).
3) J. Bang, Biochem. Z. **26**, 307 (1910).
4) O. v. Fürth und E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **11**, 146 (1907).
5) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **53**, 539 (1907). H. Steudel und P. Brigl, ibid. **68**, 40 (1910).

in heißem Wasser lösliches Nukleoproteid, welches bei seiner Spaltung wirkliche Guanylsäure liefert, d. h. eine Nukleinsäure, welche durch ihren einfacheren Aufbau aus Phosphorsäure, Guanin und Pentose von den typischen Nukleinsäuren unterschieden ist.

Diese Feststellung war nicht, wie *Bang*[1]) meint, ein »vorsichtiger Rückzug« meinerseits, sondern ein offenes Eingestehen eines Irrtumes. Es gehört nämlich nicht zu meinen Gepflogenheiten, wenn ich einen Irrtum erkannt habe, mich »vorsichtig zurückzuziehen«; ich gestehe denselben vielmehr stets unumwunden ein. Das Verschulden an einem solchen trifft jedoch in diesem Falle in erster Linie nicht mich, sondern *Bang* selbst; denn es war ganz selbstverständlich, daß ich zum Zwecke des Studiums der Guanylsäure das neuere Darstellungsverfahren gewählt habe, das *Bangs* Angaben zufolge dem älteren gegenüber einen wesentlichen Fortschritt bedeuten sollte, in Wirklichkeit aber ganz unbrauchbar ist. Es führt eben nur das ältere Verfahren zu wirklicher Guanylsäure.

Bang[2]) hat nunmehr die neuere Methode auch ganz verlassen und das ältere Darstellungsverfahren dahin abgeändert, daß er von dem *Hammarstenschen* Nukleoproteide ausgeht, welches durch Oxalsäurefällung in besserer Ausbeute gewonnen werden kann. Nach Spaltung desselben durch Alkali wird die Hauptmenge der Eiweißkörper durch Ammonsulfat beseitigt und die Guanylsäure auf dem Umwege der Kupferfällung gereinigt.

Wenn *Bang* nunmehr dieses Präparat jetzt als »α-Guanylsäure« bezeichnet, so ist diese selbstverständlich keineswegs identisch mit der alten »α-Guanylsäure«, welche bei dem Verfahren von *Bang* und *Raaschou* nach Verflüssigung des ganzen Pankreas erhalten worden war.

Durch seine neueren Untersuchungen ist *Bang* zu der Ansicht gelangt, daß die Guanylsäure eine Zwischenstellung zwischen der Inosinsäure und Thymusnukleinsäure einnimmt und anscheinend komplizierter zusammengesetzt ist als diese. Auch erscheint es

1) J. Bang, Biochem. Z. **27**, 214 (1910).
2) J. Bang, Biochem. Z. **26**, 296 (1910).

ihm zweifelhaft, ob die in anderen Organen gefundenen Guanylsäuren[1]) mit der Pankreasguanylsäure identisch seien.

Soviel also über die Guanylsäure. Fast muß ich fürchten, daß ich Ihre Geduld bereits auf eine allzu schwere Probe gestellt habe. Ich bitte Sie aber, zu erwägen, daß alle diese Dinge so kompliziert sind, daß sie, selbst wenn sie in allen Punkten geklärt wären, sich kaum mit wenigen Worten auseinandersetzen ließen. Noch viel weniger ist dies heute möglich, wo noch so vieles in der Nukleinsäurefrage dunkel und widerspruchsvoll erscheint.

Fermentativer Abbau der Nukleinsäure.

Ich möchte noch einige Worte über den Abbau der Nukleinsäure durch Verdauungsfermente hinzufügen. Derselbe ist namentlich im *Kosselschen* Laboratorium und neuerdings auch von *London* und *Schittenhelm*[2]) an Fistelhunden studiert worden. *F. Sachs* hat besondere Fermente, die Nukleasen, beschrieben, welche die Nukleinsäure in ähnlicher Weise abbauen, wie dies bei der hydrolytischen Spaltung der Fall ist. Im Verdauungstrakte wird die Nukleinsäure, solange sie im Magen verweilt, anscheinend weder verändert noch resorbiert; es geschieht dies erst unter der Einwirkung des alkalischen Darm- und Pankreassaftes, vor allem aber durch die Wirkung intrazellulärer Fermente. Auch Bakterien vermögen die Spaltung zu vollziehen. Dieselbe läßt sich sehr hübsch an der Verflüssigung eines Nährbodens demonstrieren, der aus dem gelatinierenden α-nukleinsauren Natron besteht. Die fermentative Spaltung kann schließlich bis zu den Endprodukten führen. Bei Untersuchung von Hunden mit Ileumfisteln konnte nach Verfütterung von thymonukleinsaurem Natrium Guanylsäure sowie Guanosin isoliert werden.

Nukleinsäuresynthese im Organismus.

Zum Schlusse möchte ich nur noch die Frage berühren, ob der tierische Organismus imstande ist, den Nukleinsäurekomplex neu aufzubauen, oder ob er etwa auf die Zufuhr desselben durch

1) P. A. Levene und J. A. Mandel, Biochem. Z. **10**, 221 (1908). W. Jones und L. G. Rowntree, Journ. of biol. Chem. **4**, 289 (1908).

2) **Literatur über fermentative Nukleinspaltung:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. 303. 1911. F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 564 (1909). E. Abderhalden und A. Schittenhelm, Z. f. physiol. Chemie **47**, 452 (1906). W. Jones und C. R. Austrian, Journ. of biol. Chem. **3**, 1 (1906). A. Schittenhelm, Z. f. physiol. Chemie **70**, 10 (1910). E. S. London, A. Schittenhelm und K. Wiener, ibid. **72**, 459 (1911).

die Nahrung angewiesen ist. Ersteres ist zweifellos der Fall. In dem in Entwicklung begriffenen Ei des Seidenspinners[1]) und des Huhnes[2]), im Organismus des Säuglings[3]), der mit Milch nur sehr geringe Mengen des fertigen Moleküls zugeführt erhält, im Hungerstoffwechsel des Lachses[4]), der seine Geschlechtsorgane auf Kosten seiner Muskulatur aufbaut, überall kommt es zur Neubildung von Nukleinsäuren und ihrer Bausteine, der Purinbasen. Die Einzelheiten dieses Vorganges sind für uns aber noch in tiefes Dunkel gehüllt. Andererseits ist aber auch festgestellt worden, daß ungefurchte Eier einen bedeutenden Vorrat an Nukleinsäure enthalten können. So nimmt überraschenderweise im befruchteten Seeigelei, wenn im Laufe von 24 Stunden die befruchtete Keimmasse im Fortschreiten des Teilungsvorganges etwa auf das Hundertfache wächst, der Nukleingehalt nicht merklich zu[5]). Die Nukleinsäure der durch die Furchung neugebildeten Kerne stammt also hier aus dem im Eiplasma abgelagerten Vorrate, den die Natur in diesem Falle vorgesehen hat, wo offenbar die Schnelligkeit der chemischen Nukleinsäuresynthese mit der Zellteilung nicht Schritt halten kann.

1) A. Tichomiroff, Z. f. physiol. Chemie **2**, 518 (1885).
2) A. Kossel, Z. f. physiol. Chemie **10**, 248 (1886). L. B. Mendel und C. S. Leawenworth, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 77 (1908).
3) R. Burian und H. Schur, Z. f. physiol. Chemie **23**, 55 (1897).
4) F. Miescher, Arch. f. exper. Pathol. **37**, 130 (1896).
5) E. Masing (Zoologische Station Neapel), Z. f. physiol. Chemie **67**, 161 (1910).

VII. Vorlesung.

Das Muskelgewebe.

In den vorangehenden Vorlesungen war von dem Materiale die Rede, aus dem sich der Zelleib und der Zellkern seiner Hauptmenge nach aufbaut. Ich will Ihnen nun heute vom organisierten Protoplasma einiges erzählen, und zwar von jener Form desselben, welche ihrer Menge nach den Hauptanteil des lebenden Körpers ausmacht: dem Muskelgewebe.

Bekanntlich setzt sich die typische quergestreifte Muskelfaser aus einer kontraktilen Eiweißmasse zusammen, welche von einer Sarkolemmhülle umgeben ist. Diese letztere baut sich anscheinend aus einer elastinartigen Substanz auf. Der Inhalt des Sarkolemmschlauches besteht nun, von feineren Struktureigentümlichkeiten abgesehen, teils aus doppelbrechender (anisotroper), teils aus einfach brechender (isotroper) Substanz, und zwar sind die doppelbrechenden Teilchen, die Disdiaklasten *Brückes*, in charakteristischer Anordnung in einer flüssigen oder halbflüssigen Substanz, dem Sarkoplasma, eingebettet.

Gerinnung des Muskelplasmas.

Der eiweißartige Inhalt des Sarkolemmschlauches ist nun, ähnlich wie das Blut, durch die auffallende Eigenschaft spontaner Gerinnbarkeit ausgezeichnet. Die Tatsache, daß Muskeln kurze Zeit nach dem Tode starr werden, legte den Gedanken nahe, daß es sich hier um einen Gerinnungsvorgang handle, und als *Kühne*[1]) nun einen konzentrierten Preßsaft aus den gefrorenen Muskeln von Fröschen, die unter strenger Kühlung zu »Muskelschnee« zerrieben worden waren, bereitet hatte, sah er

1) W. Kühne, Untersuchungen über Protoplasma, Leipzig 1864.

denselben bei Zimmertemperatur schnell zu einem festen Klumpen gestehen.

Dem Engländer *Halliburton*[1]) gebührt das Verdienst, zuerst die neueren Methoden der Eiweißchemie dem Studium der Muskeleiweißkörper dienstbar gemacht zu haben. Seinen Arbeiten lag jedoch das Bestreben zugrunde, eine weitgehende Analogisierung zwischen den Vorgängen der Blut- und Muskelgerinnung durchzuführen. Spätere Untersuchungen[2]), die von mir unter Leitung meines Lehrers *Franz Hofmeister* ausgeführt worden sind, haben nun aber gelehrt, daß eine so weitgehende Übereinstimmung tatsächlich nicht vorhanden ist; man ist nunmehr zu wesentlich einfacheren Vorstellungen über die Natur dieses Vorganges gelangt.

Meiner Auffassung nach enthält der Muskelsaft von Säugetieren zwei typische spontan gerinnbare Eiweißkörper: das Myosin (= Paramyosinogen *Halliburtons*) und das Myogen (= Myosinogen *Halliburtons*). Das Myosin ist ein globulinartiger Eiweißkörper, der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat, durch verdünnte Säure, sowie auch durch Dialyse gefällt werden kann und bei 46—51° gerinnt. Er wird seiner Menge nach um das Drei- bis Sechsfache von dem Hauptbestandteile des Muskels, dem Myogen, übertroffen, einem in Wasser löslichen Eiweißkörper, dessen klare, goldgelbe Lösung bei schnellem Erhitzen bei 55—65° koaguliert. Sowohl das Myosin als auch das Myogen ist spontan gerinnbar, und zwar das letztere unter Auftreten eines löslichen globulinartigen Zwischenproduktes, des »löslichen Myogenfibrins«, welches durch einen sehr niedrigen Koagulationspunkt von 30—40° ausgezeichnet ist. Dasselbe ist interessanterweise ein normaler Bestandteil des Fisch- und Amphibienmuskels. Bei der Körpertemperatur der Warmblüter ist es nicht existenzfähig, tritt bei diesen vielmehr nur als postmortales Umwandlungsprodukt auf[3]).

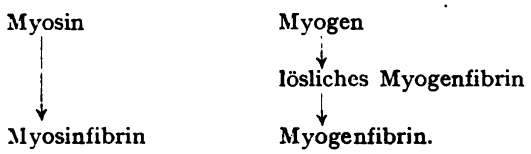
---

1) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **8**, 1, 33 (1888) und Biochemistry of muscle and nerve, London, John Murray (1904).

2) O. v. Fürth (Pharmakalog. Inst. d. d. Univ. Prag), Arch. f. exper. Pathol. **36**, 231 (1895).

3) **Literatur über Eiweißkörper des Muskels:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **1**, 113—120 (1902). W. D. Halliburton, Biochemistry of

Meinen Anschauungen entsprechend vollzieht sich die Gerinnung des Muskelplasmas nach folgendem einfachem Schema:



Muskelstroma.

Eine wesentliche Wandlung haben im Laufe der letzten Jahre unsere Anschauungen hinsichtlich der Natur des Muskelstromas erfahren. Bekanntlich bleibt, wenn Muskeln ohne Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln mit Neutralsalzlösungen erschöpft werden, die Hauptmenge der Muskelmasse ungelöst zurück. Man hat dieselbe früher stets als »Muskelstroma« dem »Muskelplasma« gegenüber gestellt. Eine Untersuchung jedoch, die *Paul Saxl*[1]) vor einigen Jahren auf meine Veranlassung ausgeführt hat, zeigt, daß die Nichtbeachtung postmortaler Veränderungen zu einer gänzlichen Verkennung des Verhältnisses zwischen Muskelplasma und Stroma geführt hatte. Schon kurze Zeit nach dem Tode geht nämlich ein beträchtlicher Teil der Plasmaeiweißkörper spontan aus der löslichen in die schwerlösliche Form über. Werden nun die zerkleinerten Muskeln möglichst schnell unter Eiskühlung mit zehnprozentiger Ammoniumchloridlösung erschöpft und die postmortalen Veränderungen so nach Möglichkeit hintangehalten, so ergibt sich die überraschende Tatsache, daß nicht, wie man früher gemeint hatte, die Hauptmenge, sondern nur ein geringer Bruchteil (sicherlich weniger als ein Achtel) des Eiweißbestandes des quergestreiften Skelettmuskels eines Säugetieres aus »Stroma« besteht.

Verbreitung der einzelnen Muskeleiweißkörper.

Hinsichtlich der Verbreitung der einzelnen Muskeleiweißkörper in der Tierreihe haben vergleichend-physiologische Untersuchungen gelehrt, daß typisches Myogen nur bei Wirbeltieren auftritt, während Wirbellose (ich habe in Neapel besonders Seewalzen und Cephalopoden genauer daraufhin

muscle and nerve, London, John Murray (1904). O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. 204—211 (1911). O. v. Fürth, Handb. d. Biochemie **2**, II, 244—259 (1909).

1) P. Saxl, Hofmeisters Beitr. **9**, 1 (1906).

untersucht[1])) in ihrer Muskulatur gerinnbare Eiweißkörper anderer Art enthalten. Nach den Untersuchungen von *Hans Przibram*[2]) findet sich das Myosin und Myogen bei allen Wirbeltieren; das lösliche Myogenfibrin findet sich nur bei Fischen und Amphibien, während es bei Reptilien, Vögeln und Säugetieren nur als sekundäres Umwandlungsprodukt des Myogens zur Beobachtung gelangt. Das Myoproteid, ein unkoagulabler Eiweißkörper, den ich seinerzeit in den Muskeln von Fischen aufgefunden hatte[3]), findet sich in reichlicher Menge nur bei diesen; bei Amphibien tritt es höchstens spurenweise auf; bei höher organisierten Tieren wird es ganz vermißt.

Die Wärmegerinnung der Muskeleiweißkörper steht in unmittelbarem Zusammenhange mit der Frage der Wärmestarre und der Anpassung tierischer Organismen an höhere Temperaturen. Wärmestarre.

Kühne hatte festgestellt, daß Warmblüter bei 47—50°, Frösche aber bereits bei 35—40° wärmestarr werden. Dieser Unterschied hat durch meine Beobachtungen über das Vorkommen präformierten löslichen Myogenfibrins im Muskel der Amphibien seine einfache Erklärung gefunden. Sorgfältige Beobachtungen über die stufenweise Verkürzung, welche der Muskel bei langsamem Erwärmen erfährt, sind insbesondere von *Brodie* und *Richardson*[4]), sowie im Laboratorium *v. Freys* in Würzburg ausgeführt worden; dieselben lassen keinen Zweifel darüber zu, daß die einzelnen Plasmaeiweißkörper im Muskel vorgebildet und nicht etwa Kunstprodukte sind.

Durch den Eintritt der Wärmestarre werden nun auch die natürlichen Grenzen bestimmt, welche dem Tierleben bei hohen Temperaturen gesetzt sind. Eine lange Reihe von Beobachtungen, die sich auf die verschiedensten Tierkreise beziehen, lehrt, daß

1) O. v. Fürth, Z. f. physiol. Chemie **31**, 338 (1900).

2) H. Przibram, Hofmeisters Beitr. **2**, 143 (1902).

3) O. v. Fürth, Arch. f. exper. Pathol. **36**, 259—262 (1895).

4) T. G. Brodie und S. W. Richardson, Phil. Transactions, London, B. **191**, 127 (1899).

5) v. Frey, Sitzungsber. d. Würzburger physikalisch.-med. Ges. 1905 u. 1906. M. Reißner, Dissert. Würzburg 1905. Inagaki (Phys. Inst. Würzburg), Zeitschr. f. Biol. **48**, 313 (1906), vgl. auch E. B. Meigs, Amer. Journ. of Physiol. **24**, 1 (1909). A. Moore, ibid. **7**, 1 (1902).

bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl niederer tierischer Organismen die Koagulation des Muskelplasmas bei einer Temperatur von 35—40° beginnt, und daß diese Breite gleichzeitig auch die obere Grenze bedeutet, jenseits derer jedes Leben erlischt[1]).

Gewöhnung an hohe Temperaturen.

Es liegen aber einige merkwürdige Ausnahmsfälle vor, die sich auf das Tierleben in heißen Quellen beziehen. So sind Protozoen, niedere Krebse und die Larven einer Fliegenart bei Temperaturen beobachtet worden, bei denen die Muskeleiweißkörper und auch andere koagulable Gewebsproteide im allgemeinen längst geronnen sind. Wir stehen hier vor einer der merkwürdigsten Naturerscheinungen, und wir würden ihr gänzlich ratlos gegenüber stehen, wenn nicht das Moment der Anpassung durch allmähliche Gewöhnung herangezogen werden könnte, welches zwar an sich noch keine Erklärung bietet, aber immerhin eine Erklärungsmöglichkeit näher rückt.

Es liegen bereits einige erfolgreiche Versuche vor, Tiere durch ganz allmähliche Temperatursteigerung an höhere Temperaturen zu gewöhnen. So hat *Dallinger*[2]) mit unendlicher Sorgfalt und Mühe Protozoen, die gewöhnlich bei 15° leben und bei 60° augenblicklich absterben, im Laufe einiger Jahre dahin gebracht, daß sie bei 70° gediehen, jedoch bei 15° sogleich zugrunde gingen. Es hat ferner der vortreffliche amerikanische Biologe *Davenport*[3]) Kröteneier einerseits bei 15°, andererseits bei 25° gezüchtet und beobachtet, daß die ausgeschlüpften Kaulquappen in letzterem Falle statt bei 41° erst bei 43° wärmestarr wurden. Dagegen sind in der Wiener biologischen Versuchsanstalt unter der Leitung *Hans Przibrams* ausgeführte Versuche, um die Koagulationstemperatur des Amphibienmuskels durch Gewöhnung an höhere Temperaturen zu verschieben, negativ ausgefallen. Auch zeigte ein beständig im heißen Wüstensande lebendes Reptil, der Wüstenwaran, dieselbe Gerinnungstemperatur wie andere Reptilien[4]).

1) **Literatur über Wärmestarre und Gewöhnung tierischer Organismen an erhöhte Temperaturen:** C. B. Davenport, Experimental Morphology, I, 219—273, New York, The Macmillan Company 1897. O. v. Fürth, Vergleich. chem. Physiol., 423—435. Jena, G. Fischer, 1903.

2) W. H. Dallinger, Journ. Roy. Micr. Soc. 1887. 185.

3) Davenport und Castle, Arch. f. Entwicklungsmech. **2**, 227 (1896).

4) F. Kriz, Arch. f. Entwicklungsmech. **23**, 560 (1907).

Die Totenstarre.

Wir gelangen nunmehr zur Erörterung einer der meist umstrittenen Frage der Physiologie: der Totenstarre[1]). Hat doch diese auch für den Laien so auffällige Erscheinung das Interesse der Menschen erregt, seitdem dieselben überhaupt angefangen haben, den Rätseln des Lebens nachzugrübeln, und noch heute sind wir nicht zu einem vollen Verständnis dieses Phänomens gelangt.

Nachdem *Kühne* die spontane Koagulierbarkeit des Muskelplasmas dargetan hatte, schlossen sich die meisten Physiologen seiner Auffassung an, derzufolge die Erscheinungen der Totenstarre durch eine Gerinnung des Muskelsaftes bedingt sein sollten.

Demgegenüber sind aber immer wieder Stimmen laut geworden, welche einen Zusammenhang zwischen den Gerinnungsvorgängen im Muskelplasma und der Totenstarre leugneten, und seitdem *Nysten* im Anfange des vorigen Jahrhunderts von vitalistischen Gesichtspunkten aus die Totenstarre als »die letzte Anstrengung des sterbenden Muskels« bezeichnet hatte, sind immer und immer wieder der »Kontraktionstheorie« neue Anhänger erstanden.

So hat z. B. vor einigen Jahren *Folin*[2]) die Unabhängigkeit der Totenstarre von den Vorgängen der Eiweißgerinnung behauptet, weil er beim Vergleiche frischer Froschmuskeln mit solchen, die er durch Gefrieren in einen Starrezustand versetzt hatte, in beiden einen annähernd gleichen Gehalt an koagulablem Eiweiß feststellen konnte.

Nun unterliegt es tatsächlich keinem Zweifel, daß zum mindesten im Warmblütermuskel ein großer Teil der Muskeleiweißkörper kurze Zeit nach dem Tode in einen schwer löslichen Zustand übergeht. So fand *Saxl* bei seiner vorerwähnten Untersuchung in sofort nach dem Tode untersuchten Kaninchenmuskeln etwa 88 % gelöstes und nur 12 % ungelöstes Eiweiß, während 9 Stunden später schon etwa die Hälfte der

1) **Literatur über Totenstarre:** L. Hermann, Hermanns Handb. d. Physiol. **1**, I, 140—153 (1879). O. Nasse, ibid. **1**, I, 261—340 (1879). v. Frey, Nagels Handb. d. Physiol. **4**, 2. Hälfte, 1. Teil, 427—431 (1907). O. v. Fürth, Handb. d. Biochemie **2**, II, 252—259 (1907).

2) O. Folin, Amer. Journ. of Physiol. **9**, 374 (1903).

Plasmaproteine in die schwer lösliche »koagulierte« Form übergegangen war.

Wodurch dieser Gerinnungsvorgang bedingt ist, ist noch nicht ganz sichergestellt. Ich konnte weder *Halliburtons* Annahme eines (dem Fibrinfermente analogen) gerinnungsbefördernden »Myosinfermentes« bestätigen, noch jenen Autoren Recht geben, welche eine Kalkfällung des Muskelplasmas annahmen, (etwa in ähnlicher Weise, wie man den im Blute enthaltenen Kalk zur Fibringerinnung in Beziehung gebracht hat). Ebensowenig konnte ich mich der Meinung anschließen, daß es sich um eine direkte und unmittelbare Fällung der Muskeleiweißkörper durch die postmortal im Muskel auftretende Säure handle (also in dem Sinne etwa, wie eine Lösung von benzoesaurem Natron durch Salzsäure gefällt wird), obgleich ein fördernder Einfluß selbst geringer Säuremengen auf die spontane Gerinnung der Muskeleiweißkörper zweifellos feststeht[1]) und es nicht unwahrscheinlich ist, daß die Milchsäureanhäufung die causa movens darstellt, welche den Ausflockungsvorgang einleitet.

Wenngleich ich also früher ein entschiedener Anhänger der »Gerinnungstheorie« gewesen bin, vermochte ich mich nicht der Wahrnehmung zu verschließen, daß manche Tatsachen durch dieselbe nur ungenügend erklärt werden.

So stellte ich z. B. Versuche in der Art an, daß ich aus den Muskeln der einen Körperhälfte eines frisch getöteten Hundes einen Preßsaft bereitete und gleichzeitig an den in situ belassenen Muskeln der anderen Seite den Eintritt der Totenstarre beobachtete. Es ergab sich nun, daß die Niederschlagsbildung in vitro nicht etwa gleichzeitig, sondern einige Stunden später erfolgte, als die Totenstarre eingesetzt hatte.

Chemische Starre.

Weitere Bedenken ergaben sich mir beim Studium der »chemischen Starre«[2]). Die Mehrzahl der Substanzen, welche am

1) O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **3**, 543 (1903).

2) **Literatur über chemische Starre:** R. Heinz, Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmakol., **1**, 1. Hälfte, 576—587 (1905). O. v. Fürth, Handb. d. Biochemie **2**, II, 257—259 (1909), vgl. auch: O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **2**, 62 (1874). J. Pohl, ibid. **24**, 142 (1888). Santesson, ibid. **30**, 411 (1882). R. A. Kerry und E. Rost, ibid. **39**,

lebenden Tiere Muskelstarre zu erzeugen vermögen, sind allerdings auch imstande, die Gerinnung des Muskelplasmas zu fördern. Es gilt dies für das Veratrin, das Koffein, das monobromessigsaure Natron, das Chinin, das Chloroform, das Natriumperchlorat u. a. Es gibt aber einige Fälle, wo gerinnungs- und starrebefördernde Wirkung ganz und gar nicht miteinander parallel gehen. So übt das Rhodannatrium und das salizylsaure Natrium eine außerordentlich intensive Gerinnungswirkung auf das Muskelplasma aus, ohne dem lebenden Muskel gegenüber einen starreerregenden Effekt zu entfalten. Und umgekehrt erzeugt das Fluornatrium, in fünfprozentiger Lösung in die Femoralarterie eines frisch getöteten Kaninchens eingespritzt, fast augenblicklich eine Muskelstarre höchsten Grades, ohne daß von einer koagulationsbefördernden Wirkung dieses Salzes in vitro etwas zu merken wäre. Das mußte mich stutzig machen und gab zu denken[1]).

Lösung der Muskelstarre.

Das schwerstwiegende Argument gegen die Gerinnungstheorie der Totenstarre liegt aber meines Erachtens in dem Phänomene ihrer Lösung. Bekanntlich verschwindet die Totenstarre spontan nach einiger Zeit. Ebenso sah *Hermann*, der die Hinterbeine eines lebenden Kaninchens durch Eintauchen in Wasser von 50° wärmestarr gemacht hatte, in denselben nach einiger Zeit die Beweglichkeit wiederkehren. Ähnliches ist für die Chloroformstarre u. dgl. und ferner von *Brown-Séquard* und *Stannius* auch für die lokale Muskelstarre festgestellt worden, die nach zeitweiser Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr eintritt. In elegantester Weise läßt sich das Phänomen am Froschherzen demonstrieren, das, nachdem es durch Wärme oder durch die verschiedensten Gifte starr gemacht worden war, seine regelmäßige rhythmische Tätigkeit wieder aufnimmt, nachdem man einige Zeit *Lockesche* Lösung u. dgl. durchgeleitet hat. Dem russischen Physiologen *Kuliabko* ist es sogar gelungen, das Herz eines Kindes 20 Stunden nach dem Tode mittels künstlicher Zirkulation von *Lockescher* Lösung in regelmäßige rhythmische

144 (1897). C. Jakobi und Golowinski, ibid. Schmiedeberg-Festschr., 286 (1908).

1) O. v. Fürth, Arch. f. exper. Pathol. **37**, 389 (1896) und Hofmeisters Beitr. **3**, 543 (1903).

Tätigkeit zu versetzen und dieselbe über eine Stunde zu unterhalten[1]).

Man hat versucht, die Lösung der Muskelstarre, welche zweifellos ganz unabhängig von der Fäulnis erfolgt[2]), durch die Annahme zu erklären, daß das geronnene Eiweiß durch autolytische Fermente verdaut werde. Diese Erklärung könnte möglicherweise in jenen Fällen genügen, wo es sich um Lösung einer lokalen, künstlich hervorgerufenen Muskelstarre am lebenden Tiere handelt; sie versagt aber bei der normalen physiologischen Totenstarre. Die autolytischen Vorgänge im Muskel halten sich, was ihre Intensität betrifft, innerhalb recht bescheidener Grenzen, und es ist gänzlich ausgeschlossen, daß, wenn nach *Saxls* Feststellung zur Zeit des Vorhandenseins der Totenstarre sich die Hauptmenge der Muskeleiweißkörper in geronnenem Zustande befunden hat, dieselbe etwa bei der Lösung der Starre autolytisch verdaut worden ist. Man müßte ja dann in der Lage sein, die dabei auftretenden wasserlöslichen Verdauungsprodukte an einer gewaltigen Zunahme des löslichen, nicht koagulablen Stickstoffes im Muskelextrakte zu erkennen. Davon ist aber gar keine Rede[3]), und es war ein großer Irrtum, wenn man die Tatsache, daß man mit einer Fleischsaftpresse aus einem totenstarren Muskel viel mehr Saft auspressen kann als aus einem frischen, mit *Vogel* dahin deuten wollte, daß der Muskelsaft erst bei der Autolyse neu gebildet werde. Allem Anscheine nach handelt es sich um eine mit der Veränderung der Kolloide einhergehende Änderung der Festigkeit der Wasserbindung.

Wenn *Mellanby*[4]) meint, das Verschwinden der Starre beruhe

1) Heubel, Pflügers Arch. **35**, 460 (1889). A. A. Kuliabko, ibid. **90**, 461 (1902) u. **97**, 539 (1903). A. W. Simin (Physiol. Labor. Tomsk), Zentralbl. f. Physiol. **18**, 89 (1904).

2) Vgl. J. Karpa (Physiol. Inst. Königsberg), Pflügers Arch. **112**, 199 (1906).

3) S. G. Hedin und S. Rowland. Z. f. physiol. Chemie **32**, 537 (1901). R. Vogel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**, 292 (1902). S. Schmidt-Nielson, Hofmeisters Beitr. **4**, 182 (1904). L. Delrez, Arch. intern. de Physiol. **1**, 159 (1904). Oker-Blom (Physiol. Inst. Helsingfors), Skand. Arch. f. Physiol. **14**, 48 (1903).

4) J. Mellanby, Journ. of Physiol. **37**, Proc. Physiol. Soc. XXXIV (1908).

auf einer Lösung des geronnenen Muskeleiweißes durch die neugebildete Milchsäure, so ist demgegenüber zu bemerken, daß geronnenes Eiweiß in Milchsäure bei gewöhnlicher Temperatur unlöslich ist.

Die Gerinnungstheorie kann also vielleicht den Eintritt, keinesfalls aber die Lösung der Totenstarre in befriedigender Weise erklären. Diese Tatsache hat mich, seitdem ich, vor nunmehr fast zwei Dezennien, im *Hofmeisterschen* Laboratorium begonnen hatte, mich mit den Muskelproteinen zu befassen, bis zum heutigen Tage dazu geführt, immer und immer wieder nach kürzeren oder längeren Pausen die Frage der Totenstarren neu aufzunehmen. Jetzt glaube ich endlich, der Wahrheit auf der Spur zu sein.

Erklärungsversuch der Totenstarre als eines Quellungsvorganges.

Falls sich die Hoffnung nicht als trügerisch erweisen sollte, daß es hier den vereinigten Bemühungen der Biologen gelungen ist, die Lösung eines Rätsels zu finden, an dem sich die Physiologie solange vergeblich bemüht hat, verdanken wir dies in erster Linie den neuesten Fortschritten eines neuen Zweiges der physikalischen Chemie: der Kolloidchemie.

Karl Spiro[1]) hat die wichtige Beobachtung gemacht, daß die Quellung von Kolloiden durch die Gegenwart von freien Wasserstoffionen mächtig beeinflußt wird, derart, daß eine Leimplatte bei Gegenwart einer minimalen Säuremenge das Mehrfache jener Wassermenge in sich aufnimmt, die sie zu binden vermag, wenn ihre Quellung sich in reinem Wasser vollzieht. Nachdem der Einfluß von Säuren auf Quellungsvorgänge durch *Wolfgang Ostwald*[2]) genauer studiert worden war, hat *Martin H. Fischer*[3]) auf die große Wichtigkeit aufmerksam gemacht, welche diesem Vorgange mit Rücksicht auf die postmortale Säurebildung für die Erklärung gewisser physiologischer und pathologischer Vorgänge, insbesondere der Ödeme, zukommt. Wir werden

1) K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 276 (1904).

2) W. Ostwald, Pflügers Arch. **108**, 563 (1905).

3) M. H. Fischer und G. Moore, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 330 (1907) und Zeitschr. f. Kolloidchemie, Spezialheft Kolloidchemie **5**, 286 (1909). M. H. Fischer, Pflügers Arch. **125**, 396 (1908) und Zeitschr. f. Kolloidchemie **8**, Heft 3. März 1911. H. R. Procter, Kolloidchem. Beihefte, **2**, Heft 6/7 (1911). M. H. Fischer, Das Ödem. Deutsch von K. Schorr und W. Ostwald, Dresden, Th. Steinkopf (1910).

später noch Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand ausführlicher zurückzukommen. Wenn z. B. eine Wasserleiche außerordentlich stark gedunsen erscheint, wenn ein frisch ausgelöstes Ochsenauge im Wasser so stark quillt, daß es im höchsten Grade »glaukomatös« erscheint, wenn endlich eine Niere überraschenderweise nicht nur nach Abbindung ihrer Venen, sondern auch nach Abklemmung ihrer Arterien ödematös wird, so hängen alle diese Erscheinungen mit der postmortalen Säurebildung zusammen, welche sogleich beginnt, sobald der normale Blutkreislauf stockt und die einsetzende Säurebildung die Gewebe befähigt, durch vermehrte Quellung Flüssigkeit aus ihrer Umgebung in sich aufzunehmen.

Engelmannsche Theorie der Muskelkontraktion.

Es lag also wohl nicht allzuferne, wenn ich bei meinen neuesten, gemeinsam mit *Emil Lenk* ausgeführten Untersuchungen[1]) die Frage aufgegriffen habe, ob nicht etwa Quellungserscheinungen auch bei dem Phänomene der Totenstarre mitspielen. Die Vorstellung einer Veränderung der Wasserverteilung zwischen den einzelnen Bestandteilen der Muskelfaser bei der Zusammenziehung derselben liegt ja auch der bekannten *Engelmannschen* Theorie der Muskelkontraktion zugrunde; eine solche Annahme hat (mit verschiedenen Varianten), soweit ich sehe, auch bei den modernen Histologen vielfach Beifall gefunden[2]). Die Mehrzahl der Autoren scheint zum mindesten der Meinung zuzustimmen, daß der Kontraktionsakt mit irgendwelchen Verschiebungen der Wasserverteilung in der Muskelfaser einhergeht.

Kürzlich haben sowohl *Edward B. Meigs*[3]) als auch *Ernst Przibram*[4]) auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die bei der Muskeltätigkeit innerhalb der Muskelfaser vor sich gehende Säurebildung durch die lokale Änderung der Quellungsver-

1) O. v. Fürth und E. Lenk, Wiener klin. Wochenschr. 1911 Nr. 30 und Biochem. Z. **33**, 341 (1911).

2) Vgl. M. Haidenhain, Plasma u. Zelle. 2. Lief.: Die kontraktile Substanz; zugleich 19. Lief. d. Handb. d. Anat., herausgeg. von K. v. Bardeleben, 1911.

3) E. B. Meigs, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 191 (1910).

4) E. Przibram, Die Bedeutung der Quellung und Entquellung für physiologische und pathologische Erscheinungen. Kolloidchem. Beihefte **2**, Heft 1/2 (Oktober 1910).

hältnisse beim Kontraktionsvorgange eine sehr wichtige Rolle spielen könne.

Meigs gibt nun der Meinung Ausdruck, daß, ebenso wie bei der Tätigkeit, auch beim Absterben die innerhalb der Muskelfaser erfolgende Säurebildung eine Wasserverschiebung herbeiführt, indem jene Formelemente, in denen die Säure (es handelt sich um Milchsäure) auftritt, aufquellen und das hierzu erforderliche Wasser der Nachbarschaft entziehen. Dieser Wasserverschiebung entspreche aber ein Kontraktionszustand des Muskels. Während jedoch bei der normalen Kontraktion diese Zustandsänderung alsbald wieder rückgängig wird (— man könnte dabei an eine Neutralisation der neugebildeten Säure durch das Blutalkali oder an eine oxydative Zerstörung derselben denken —) und der Muskel erschlafft, wird im absterbenden Muskel diese Zustandsänderung eben nicht mehr rückgängig, weil die angehäufte Milchsäure nicht mehr verschwindet. Der Muskel verharrt sonach in einem Zustande von tonischer Kontraktur. Sollte diese Auffassung richtig sein, so hätte also *Nysten* doch nicht ganz unrecht gehabt, wenn er behauptete, die Totenstarre sei »die letzte Anstrengung des absterbenden Muskels«.

Die Lösung der Totenstarre als Entquellungsvorgang.

Nachdem nun dieser Starrezustand einige Zeit lang gedauert hat, erfolgt seine Lösung. Diese ist nun, nach meiner und meines Mitarbeiters *E. Lenk* Auffassung, durch eine Entquellung bedingt, welche durch die fortschreitende Gerinnung der Muskeleiweißkörper herbeigeführt wird.

Fletcher sowie *M. H. Fischer*[1]) haben die Beobachtung gemacht, daß ein ausgeschnittener Muskel, den man in Wasser oder verdünnter Salzsäure quellen läßt, zuerst schnell Wasser aufnimmt, nach einiger Zeit aber wieder entquillt. Eine befriedigende Erklärung für diese Erscheinung lag nicht vor. Wir haben nun durch eine ausgedehnte Beobachtungsreihe sichergestellt, daß diese Entquellung, welche beim Wirbeltiermuskel etwa 20 bis 30 Stunden nach dem Tode beginnt, durch die fortschreitende Gerinnung der Muskeleiweißkörper bedingt ist. Jede Eiweißgerinnung geht nämlich mit einem verminderten

1) W. M. Fletcher, Journ. of Physiol. **30**, 414 (1904). M. H. Fischer, Das Ödem, S. 57 ff., Dresden, Th. Steinkopf (1910).

Wasserbindungsvermögen des kolloidalen Systems, also mit einem Entquellungsvorgange einher. Jene Agentien, welche (wie die Wärme, das Chinin, das Koffein, die Rhodansalze) das Muskelplasma zur Gerinnung bringen, ändern das Wasseraufnahmsvermögen in höchst augenfälliger Weise derart, daß der ausgeschnittene Muskel in Wasser eingebracht, statt, wie es der normale Muskel tut, zu quellen, nunmehr entquillt. Und auch, wenn wir einen frischen Muskel mit einem solchen vergleichen, dessen Totenstarre bereits gelöst ist, erweist sich der letztere als nicht mehr quellungsfähig.

Ein anderer sehr auffälliger Unterschied zwischen frischen Muskeln und solchen, deren Starre bereits gelöst ist, ist der, daß die intravaskuläre Einspritzung von Chininsalzen, Chloroform u. dgl. in den letzteren keine Starre mehr zu erzeugen vermag; und doch enthalten solche Muskeln noch viel gerinnungsfähiges Muskelplasma und können, wenn man sie in heißes Wasser taucht, noch wärmestarr werden.

Wir unterscheiden zwei Arten von Starre: Koagulations- und Quellungsstarre. Die Wärmestarre, bei der der ganze Muskel weiß und undurchsichtig wird, ist eine echte Koagulationsstarre. Eine Gerinnung des Muskelplasma kann, muß aber nicht zu einem Starrezustande führen: das hängt offenbar von der Art und Schnelligkeit der Gerinnung ab. Ein Muskel nach Lösung der Starre enthält sicherlich noch sehr viel geronnenes Eiweiß und ist dennoch nicht starr. Ein Muskel, in den wir Fluornatrium eingespritzt haben, ist allem Anschein nach nicht geronnen und dennoch maximal starr. Wir vermuten, daß die typischen starrcerregenden Muskelgifte[1]), auch wenn sie die Eiweißgerinnung im Muskel befördern, die Starre zunächst dadurch erzeugen, daß sie als Protoplasmagifte wirken und (wahrscheinlich infolge einer explosiven Säurebildung) eine Wasserverschiebung im Muskel hervorrufen. Nach Maßgabe, als die Eiweißgerinnung im Muskel fortschreitet, erfolgt Entquellung und Lösung, welche auch bei der chemischen Starre nicht ausbleibt.

Wir haben früher gesehen, daß die Gerinnungstheorie allen-

1) Vgl. F. Ransom, Journ. of Physiol. **42**, 144 (1911).

falls den Eintritt, keinesfalls aber die Lösung der Totenstarre zu erklären vermag. Wir glauben nun einen sehr wesentlichen Vorzug der Quellungshypothese darin erblicken zu dürfen, daß sie die Möglichkeit bietet, durch die einfache Annahme eines Entquellungsvorganges das Phänomen der Lösung der Totenstarre in ungezwungener Weise erklären zu können.

Es bietet sich uns aber hier auch die Möglichkeit, unsere Lösungshypothese durch ein Experimentum crucis zu prüfen. Wenn die Lösung der Starre wirklich durch einen Gerinnungsvorgang bedingt ist, müssen jene Faktoren, welche die Gerinnung des Muskelplasmas fördern, gleichzeitig auch die Lösung der ausgebildeten Starre beschleunigen. Ein solcher Faktor ist nun mäßige Wärmezufuhr. Wir wissen, daß die Gerinnung des Muskelplasmas im Brutofen viel schneller erfolgt als bei Zimmertemperatur. Nun war aber die Tatsache, daß sich die Totenstarre bei Sonnenhitze schneller löst als bei Winterkälte, bereits den alten Physiologen bekannt. Von dem beschleunigenden Einfluß der Brutofenwärme auf den Lösungsvorgang konnten wir uns auch in einigen Beispielen chemischer Starre in schlagender Weise überzeugen. Wäre, im Sinne der älteren Anschauung, nicht die Lösung, sondern der Eintritt der Totenstarre durch einen Gerinnungsvorgang bedingt, so müßte ja eine Steigerung der Eiweißgerinnung durch Brutofenwärme eine Erhöhung, nicht aber eine Aufhebung des Starrezustandes herbeiführen. Daß aber letzteres tatsächlich der Fall ist, fällt schwer in die Wagschale und zwar zugunsten unserer Anschauung, derzufolge die Lösung der Totenstarre durch Eiweißgerinnung bedingt ist.

Es ist Ihnen allen bekannt, daß hochgradige Muskelanstrengungen, Krämpfe u. dgl. den Eintritt der Totenstarre erheblich beschleunigen. Da im Sinne der Quellungstheorie die Milchsäure die causa movens der Totenstarre ist, Muskelanstrengungen aber mit vermehrter Säurebildung einhergehen, ist die vorerwähnte Tatsache leicht verständlich. Anderseits können wir vermuten, daß Beobachtungen, wie diejenigen *v. Eiselsbergs* über einen verzögerten Eintritt der Totenstarre in Muskeln nach Durchschneidung der zugehörigen Nerven mit einer veränderten Milchsäurebildung zusammenhängen. Wir

werden uns aber auch nicht darüber wundern, daß die Totenstarre in einem Muskel unter dem Drucke einiger Sauerstoffatmosphären ausbleibt; haben doch *Fletcher* und *Hopkins* die interessante Tatsache festgestellt, daß es unter diesen Verhältnissen zu keiner Milchsäureanhäufung im Muskel kommt.

Wie erwähnt, liegen zahlreiche Beobachtungen darüber vor, daß es gelingt, eine bereits ausgebildete Muskelstarre zur Rückbildung zu bringen, wenn man einen Strom einer indifferenten Flüssigkeit durch die Muskelgefäße durchleitet. Ich bin nun der Meinung, daß sich Beobachtungen dieser Art durch die Quellungshypothese weit ungezwungener erklären lassen, als durch die Gerinnungstheorie. Es ist sicherlich leichter, sich vorzustellen, daß die gequollenen Muskelfibrillen schnell entquellen, wenn man die sie durchtränkende Säure etwa durch das Blutalkali neutralisiert, als daß eine geronnene Eiweißmasse etwa auf autolytischem Wege binnen weniger Augenblicke verdaut wird.

Nach Versuchen, die kürzlich im Laboratorium *F. B. Hoffmanns*[1]) ausgeführt worden sind, läßt sich bei der Einwirkung von Chloroformdämpfen auf Froschmuskeln zunächst ein Anfangsstadium der Muskelstarre erkennen, während dessen die Beseitigung des chemischen Reizes eine Wiederherstellung der Kontraktionsfähigkeit zur Folge hat. Es folgt ein zweites Stadium, wo dies nicht mehr der Fall ist. Im Sinne obiger Auffassung würde das erste Starrestadium mit einer Änderung der Wasserverteilung im Muskel einhergehen und in erster Linie durch eine solche bedingt sein.

Auffallenderweise lassen nun aber gerade gewisse Agentien, welche das Muskelplasma in vitro besonders intensiv koagulieren, wie das Rhodannatrium und das salizylsaure Natrium, jeden starreerregenden Effekt vermissen, wenn sie in die Muskelgefäße eines lebenden oder frisch getöteten Tieres injiziert werden. Diese Beobachtung, die uns vollkommen unbegreiflich geblieben war, solange wir an der Gerinnungshypothese festgehalten hatten, erscheint uns nun mit einem Male leicht verständlich: Wenn wir einem Tiere Rhodannatrium in seine Muskeln injizieren, so bleibt nicht etwa die erwartete Gerinnung aus, sondern die Quellung

1) E. Rossi (Physiol. Institut Innsbruck), Zeitschr. f. Biol. **54**, 299 (1910).

und ihr physiologischer Ausdruck, die Starre; und sie bleibt aus, nicht trotzdem, sondern weil eben eine intensive Plasmagerinnung einsetzt, diese aber zur Entquellung führt, der Starre also direkt entgegenwirkt. Nur die kompakte Gerinnung, die der Wärmestarre entspricht, führt zur Starre, nicht aber die Gerinnung in feinverteilter Form, wie sie der Wirkung der chemischen Agentien und der physiologischen Starre eigentümlich ist.

Wir gelangen also zu der etwas paradox klingenden Auffassung, daß nicht der Eintritt sondern die Lösung der Totenstarre durch einen Gerinnungsvorgang bedingt ist.

Das letzte Wort in Bezug auf dieses so viel umstrittene Problem ist allerdings noch lange nicht gesprochen. Genug der Widersprüche, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, bleiben noch zu lösen und unsere Vorstellungen werden sicherlich noch mancherlei Korrekturen erfahren. Jedenfalls aber wird man künftighin beim Studium der Totenstarre auch mit dem noch ungenügend erforschten, aber physiologisch sicherlich sehr bedeutsamen Kreise der Quellungserscheinungen und nicht mehr, wie es bisher geschehen ist, ausschließlich mit Gerinnungserscheinungen zu rechnen haben.

Auch gewisse degenerative Vorgänge im Muskel dürften mit den durch Säureanhäufung bedingten Quellungsvorgängen zusammenhängen. Wird der Ischiadikus eines Kaninchens bis zur Erschöpfung gereizt, so bieten die Muskeln in histologischer Hinsicht das Bild der wachsigen Entartung. Dieselbe ist nach *Gideon Wells*[1]) eine Folge der Milchsäureanhäufung. Muskelstückchen, in vitro mit $^1/_4$ normaler Milchsäure behandelt, zeigen das gleiche mikroskopische Bild. Bisher hat sich die Histologie wenig um physikalisch-chemische Fragen gekümmert. Das wird in Zukunft wohl anders werden müssen; laufen doch schließlich auch alle Färbungs- und Fixierungsmethoden auf kolloidchemische Probleme hinaus.

Milchsäure.

Was nun die Natur der im Muskel einerseits bei der Tätigkeit, andererseits beim Absterben auftretenden Säure betrifft, handelt

1) H. G. Wells (Pathol. Laborat. Univers. of Chicago), Journ. of experim. Med. **11**, 1, (1909), vgl. auch M. H. Fischers Artikel über trübe Schwellung, Zeitschr. f. Kolloidchemie **8**, 159 (1911).

es sich zweifellos in erster Linie um Milchsäure[1]), wenngleich nicht geleugnet werden soll, daß anscheinend ein geringer Bruchteil der postmortalen Säurebildung auch auf Rechnung von Phosphorsäure kommt, welche aus Lezithiden und anderen komplexen Verbindungen abgespalten werden kann. Nach *Salkowski* ist die postmortale Säurebildung die Fortsetzung eines vitalen Vorganges; die Säure häuft sich eben in dem absterbenden Muskel an, weil sie nicht, wie dies während des Lebens geschieht, ausgeschwemmt oder auf oxydativem Wege zerstört wird. Nach *Rankes* Untersuchungen ist die Gesamtmenge Milchsäure, welche ein bestimmter Muskel zu bilden vermag, dieselbe, gleichviel ob die Säureentwicklung schnell oder langsam vor sich geht. Nach den wichtigen Untersuchungen von *Fletcher* und *Hopkins*[2]) bewirkt nicht nur mechanische oder Nervenreizung, sondern auch die Einwirkung von Alkohol, Chloroform, höheren Wärmegraden u. dgl. eine starke Säurebildung. Sehr interessant, wenn auch noch gänzlich unaufgeklärt ist eine Beobachtung, derzufolge bei reichlicher Zufuhr von Sauerstoff die Milchsäure verschwinden kann, um bei Sauerstoffabschluß wieder zum Vorscheine zu kommen, derart, daß das schließlich erreichte Säuremaximum ein konstantes bleibt. Vielleicht liegt hier der Ausgangspunkt, von dem aus man einer Erklärung für die rätselhafte und sicherlich bedeutungsvolle Rolle, welche die Milchsäure bei der Muskeltätigkeit spielt, näher kommen könnte[3]).

Auch eine Angabe von *Winterstein*[4]), derzufolge der Eintritt der Totenstarre durch reichliche Sauerstoffzufuhr gehemmt werden kann, dürfte, wie ich auf Grund der vorhin erörterten Vorstellungen annehme, mit einer Hemmung der Milchsäureanhäufung zusammenhängen.

1) **Literatur über die Milchsäure im Muskel:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**, I, 589—603 (1903) und Handb. d. Biochemie **2**, II, 263—266 (1909).

2) W. M. Fletcher und F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **35**, 247 (1907).

3) Vgl. auch die Beobachtungen von W. Burridge, Journ. of Physiol. **41**, 285 (1910) u. a. über Ermüdungserscheinungen an Froschmuskeln bei Perfusion mit milchsäurehaltigen Flüssigkeiten.

4) H. Winterstein, Pflügers Arch. **120**, 225 (1907).

Eine neue Untersuchung von *C. Schwarz* hat gelehrt, daß das Studium des Verlaufes der Wasseraufnahme in einem in isotonischer Kochsalzlösung quellenden Muskel ein Mittel bietet, um selbst geringe Aziditätsänderungen desselben zur Anschauung zu bringen. Wie schon erwähnt, lassen sich die Gewichtsveränderungen eines in einem indifferenten Medium befindlichen Muskels durch eine durch ein Maximum hindurchgehende Kurve darstellen; (Zeit als Abszisse, Wasseraufnahme als Ordinate). Der ansteigende Teil der Kurve entspricht einer Quellung, der absteigende Teil einer Entquellung der Muskelkolloide. Die Quellungs- und Entquellungskurven eines ruhenden und eines ermüdeten Muskels zeigen nun ein sehr verschiedenes Aussehen. Während der ruhende Froschmuskel bei Zimmertemperatur aus physiologischer Kochsalzlösung nur ganz allmählich Wasser aufnimmt und das Maximum erst nach 3—4 Tagen erreicht, führt die Wasseraufnahme in einem ermüdeten Muskel meist schon innerhalb 5—8 Stunden zum Maximum. Der Unterschied ist durch die Milchsäurebildung bei der Muskeltätigkeit und die durch dieselbe erhöhte Quellbarkeit der Muskelkolloide bedingt[1]).

Auf die Frage nach dem Ursprunge der Milchsäure im Muskel möchte ich hier nicht näher eingehen, da dieselbe bei späterer Gelegenheit ausführlich erörtert werden soll. Nur soviel möchte ich sagen, daß die meisten Physiologen gegenwärtig zu der Meinung hinneigen, daß die Milchsäure nicht aus Kohlehydraten, sondern aus Eiweiß entsteht. Man hat an einen Ursprung derselben aus desamidierten Alaninkomplexen gedacht.

Glykogen.

Auch vom Glykogen des Muskels[2]) soll erst später die Rede sein. Es mag genügen, hier daran zu erinnern, daß das Glykogen aus den Muskeln bei der Tätigkeit, im Hunger, im Fieber, nach Zuckerstich, beim Pankreas-, Adrenalin- und Phloridzindiabetes, sowie auch bei den verschiedensten Vergiftungen verschwindet und daß dieses Reservekohlehydrat einer postmortalen Verzuckerung infolge der Wirkung diastatischer Fermente anheimfällt.

---

1) C. Schwarz (Wien), Biochem. Z. **37**, (1911), vgl. auch W. M. Fletcher, Journ. of Physiol. **30** (1904).

2) **Literatur über Muskelglykogen:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**, II, 580—589 (1903) und Handb. d. Biochemie **2**, II, 259—263 (1909).

Der Muskel scheint ferner eine rätselhafte Substanz zu enthalten, welche beim Kochen zerfällt und dabei reichliche Mengen von Kohlensäure liefert.

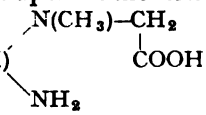
Phosphorfleischsäure.

Pflüger sowie auch *Stintzing* haben sich seinerzeit vergebens bemüht, etwas Positives darüber zu erfahren. Später glaubte *Siegfried* in seiner »Phosphorfleischsäure«[1]) eine Verbindung in Händen zu haben, welche bei ihrer Spaltung Bernsteinsäure, Milchsäure und Kohlensäure, sowie ein Kohlehydrat liefern und bei der Muskelarbeit unter Abspaltung von Kohlensäure verbraucht werden sollte. Doch ist die chemische Einheitlichkeit der Phosphorfleischsäure später von *Siegfried* selbst mit Recht angezweifelt worden. Es ist dies ein gar dunkler Winkel der Muskelphysiologie, in dessen Tiefe sicherlich noch manches Geheimnis verborgen schlummert.

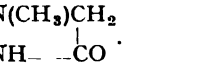
In weit hellere und erfreulichere Regionen gelangen wir, wenn wir unsere Aufmerksamkeit nunmehr den stickstoffhaltigen Muskelextraktivstoffen[2]) zuwenden.

Kreatin und Kreatinin.

Wir begegnen hier zunächst als einem Hauptbestandteile des Muskels dem altehrwürdigen Kreatin



und seinem Anhydride, dem Kreatinin



Ich werde Ihnen bei anderer Gelegenheit auseinandersetzen, was man über die Bedeutung und den Ursprung dieser merkwürdigen Substanzen zu wissen glaubt. Heute möchte ich nur erwähnen, daß das Kreatin, wie *Gottlieb* und *Stangassinger*[3]) gefunden haben, durch autolytische Vorgänge aus einer unbekannten Vorstufe im Muskel entsteht. Dieselbe ist eine labile,

---

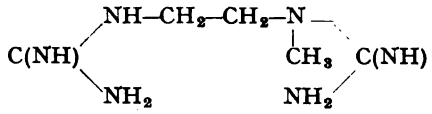
1) **Literatur über Phosphorfleischsäure:** O. v. Fürth, Handb. d. Biochemie **2**, II, 266—267 (1909).

2) **Literatur über Muskelextraktivstoffe:** O. v. Fürth, Handb. d. Biochemie **2**, II, 271—278 (1908). D. Ackermann, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 1044 (1909).

3) R. Gottlieb und R. Stangassinger, Z. f. physiol. Chemie **52**, 1 (1907). R. Stangassinger, ibid. **55**, 295 (1908), vgl. auch: J. Seemann, Zeitschr. f. Biol. **49**, 333 (1907). E. Mellanby (Physiol. Labor. Cambridge), Journ. of Physiol. **36**, 447 (1908).

nicht dialysable Verbindung, welche im Muskel anscheinend einem allmählichen Zerfalle unterliegt[1]).

Dem Kreatin nahe verwandt ist das von *Kutscher* im Fleischextrakte aufgefundene Methylguanidin $C(NH)\langle^{NH.CH_3}_{NH_2}$. Auch eine neue Base, das Vitiatin, die *Kutscher* aus dem Fleischextrakte isoliert hat und der er die Formel



zuschreibt, müßte unter den Verwandten des Kreatins seinen Platz finden. Doch ist die Konstitution dieser Substanz noch keineswegs sichergestellt[2]).

Purinkörper.

Die Purinkörper sind im Muskel durch die Harnsäure, das Xanthin, Hypoxanthin und Guanin vertreten. Das Karnin ist, wie schon früher erwähnt[2]), aus der Reihe der Muskelbestandteile zu streichen. Dagegen findet sich das aus Hypoxanthin und einer Pentose zusammengesetzte Inosin, sowie die Inosinsäure, welche außer den genannten Bestandteilen auch noch Phosphorsäure enthält[3]).

Karnosin.

Merkwürdigerweise ist ein Hauptbestandteil des Muskels bis vor kurzem ganz übersehen worden. Es ist dies das Karnosin, dessen Entdeckung wir dem russischen Forscher *Gulewitsch* verdanken. Das von *Kutscher* aus Fleischextrakt isolierte »Ignotin« ist allem Anscheine nach mit dem Karnosin identisch. Dasselbe ist eine Base von der Zusammensetzung $C_9H_{14}N_4O_3$, welche als ein aus Histidin und Alanin zusammengesetztes Dipeptid gedeutet wird. Seine Isolierung beruht darauf, daß es zwar nicht mit Silbernitrat direkt, wohl aber bei weiterem Zusatze von Barytwasser gefällt wird. Nach Zerlegung des Silberniederschlages mit Schwefelwasserstoff wird die Flüssigkeit mit Salpetersäure neutralisiert und eingeengt, wobei das Karnosinnitrat in strahligen Nadeln auskristallisiert. Zur Erkennung des Karno-

1) F. Urano (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **9**, 104 (1906).

2) F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 33 und 586 (1907), vgl. auch: A. Ellinger, Handb. d. Biochemie **3**, I, 599 (1910).

3) Vgl. Vorl. VI. S. 124.

sins kann eine in schönen blauen, sechsseitigen Tafeln kristallisierende Kupferverbindung, sowie eine Farbenreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure dienen, welche letztere Reaktion der Histidinkomponente des Karnosins eigentümlich ist[1]).

Die neuesten Beobachtungen von *Gulewitsch*[2]) haben ergeben, daß das Alanin, welches sich mit dem Histidin zum Aufbaue des Karnosins nach der Gleichung

$$\underset{\text{Histidin}}{C_6H_9N_3O_2} + \underset{\text{Alanin}}{C_3H_7NO_2} - H_2O = \underset{\text{Karnosin}}{C_9H_{14}N_4O_3}$$

vereinigt, nicht das typische α-Alanin $\begin{matrix}CH_3\\ \dot{C}H.NH_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$ ist, vielmehr seltsamerweise das β-Alanin $\begin{matrix}CH_2.NH_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix}$. Es könnte uns dies, mit Rücksicht auf den Umstand, daß nur α-Aminosäuren sich am Aufbaue der Eiweißkörper beteiligen, unverständlich scheinen, wenn wir uns nicht vergegenwärtigen müßten (vgl. Vorl. II S. 36), daß sich ein β-Alanin durch Kohlensäureabspaltung aus der Asparaginsäure ableiten kann:

$$\begin{matrix}COOH\\ \dot{C}H.NH_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix} - CO_2 = \begin{matrix}CH_2NH_2\\ \dot{C}H_2\\ \dot{C}OOH\end{matrix}.$$

Ich habe mich kürzlich gemeinsam mit meinem Kollegen *C. Schwarz*[3]) bemüht, eine Vorstellung über den Karnosingehalt des Muskels zu gewinnen. Wir bestimmten zu diesem Zwecke die Stickstoffverteilung in Muskelextrakten, die wir in eine Anzahl von Fraktionen (entsprechend dem Kreatin und Kreatinin, den Purinkörpern, dem Karnosin, dem Ammoniak, dem Harnstoffe, den Polypeptiden und Aminosäuren) zerlegten. Dabei stellte es sich heraus, daß in der Skelettmuskulatur des Pferdes etwa ein Drittel des Extraktiv-N auf Kreatin und Krea-

1) W. Gulewitsch und S. Amiradzibi, Z. f. physiol. Chemie **30**, 565 (1900). W. Gulewitsch, ibid. **50**, 204, 535 (1907); **51**, 258, 527 (1907). R. Krimberg, ibid. **48**, 412 (1906). F. Kutscher, Z. f. Unters. d. Nahr. u. Genußmittel **10**, 528 (1905) und Z. f. physiol. Chemie **50**, 445 (1906).

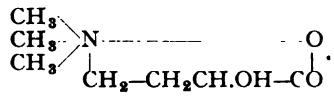
2) W. Gulewitsch (Moskau), Z. f. physiol. Chemie **73**, 434 (Aug. 1911).

3) O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Z. **30**, 414 (1911), vgl. auch: W. Skworzow (Med.-chem. Lab. Moskau), Z. f. physiol. Chemie **68**, 26 (1910).

tinin, ein weiteres Drittel auf die Karnosinfraktion entfällt, während alle anderen Bestandteile zusammengenommen nur das letzte Drittel ausmachen. Die Purinkörper, welche man früher für die Hauptbestandteile des Fleischextraktes gehalten hat, bleiben ihrer Menge nach erheblich hinter der Karnosinfraktion zurück. Weitere Untersuchungen müssen allerdings erst darüber Auskunft geben, ob diese letztere wirklich vorwiegend Karnosin als solches, oder etwa noch andere Extraktivstoffe unbekannter Natur enthält.

Karnitin.

Ein sehr interessanter Bestandteil des Muskels, der allerdings, was seine Menge betrifft, anscheinend weit hinter dem Karnosin zurückbleibt, ist das von *Gulewitsch* und *Krimberg* entdeckte Karnitin[1]). Ein von *Kutscher* unter dem Namen »Novain« beschriebenes Produkt hat sich als mit dem Karnitin identisch erwiesen. Die Arbeiten der erstgenannten Autoren, sowie auch die neuen Untersuchungen *Engelands* aus dem Marburger physiologischen Institute haben ergeben, daß das Karnitin ein α-Oxy-γ-butyro-betain ist:



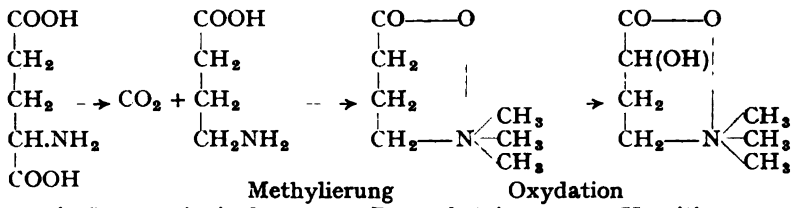
Man kann auch bezüglich der Entstehung dieser seltsam konstituierten Verbindung bereits eine bestimmte Vermutung äußern. Bei der Fäulnis der Glutaminsäure kann dieselbe unter Kohlensäureabspaltung (vgl. S. 35) in γ-Aminobuttersäure übergehen[2]) und diese durch erschöpfende Methylierung in γ-Butyrobetain übergeführt werden[3]), welches seinerseits mit einem der

1) W. Gulewitsch und Krimberg, Z. f. physiol. Chemie **45**, 326 (1905). R. Krimberg, ibid. **48**, 412 (1906); **49**, 89 (1906); **50**, 361 (1906); **53**, 514 (1907); **55**, 466 (1908); **56**, 417 (1908). F. Kutscher, ibid. **48**, 331 (1906); **49**, 47 u. 484 (1906); **50**, 250 (1906), Zentralbl. f. Physiol. **19**, 504 (1904) und Z. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **10**, 528 (1905); **11**, 582 (1906). R. Krimberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 3878 (1909).

2) D. Ackermann, Z. f. physiol. Chemie **69**, 273 (1910).

3) R. Engeland und F. Kutscher, Z. f. physiol. Chemie **69**, 282 (1910). R. Engeland, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 2457 (1909); **43**, 2705 (1910). Rollett (Physiol. Inst. Berlin), Z. f. physiol. Chemie **69**, 60 (1910) (Synthese des inaktiven Isokarnitins).

Briegerschen Ptomaine identisch ist. Durch Oxydation könnte dieses Produkt in Karnitin übergehen:



Glutaminsäure γ-Aminobuttersäure γ-Butyrobetain Karnitin.

Dieser Zusammenhang basiert auf der Annahme, daß sich eine erschöpfende Methylierung im Organismus vollzieht. Wir kennen mehrere Beispiele für Methylierungsvorgänge im Stoffwechsel. Ob es sich in diesem Falle aber wirklich um einen solchen handelt, müssen erst weitere Untersuchungen lehren. Es sind sicherlich auch noch andere Möglichkeiten vorhanden, um die Entstehung des Karnitins zu erklären. Einem dreifach methylierten Stickstoffe begegnen wir ja auch vor allem im Cholin, einem in Organen weitverbreiteten Bruchstücke des Lezithins von der Konstitution $(CH_3)_3N\langle^{OH}_{CH_2-CH_2.OH}$, welches auch im Muskel aufgefunden worden ist[1]); daneben ist auch ein Oxydationsprodukt desselben, das Muskarin $(CH_3)_3N\langle^{OH}_{CH_2-COH}$ gelegentlich im Muskel angetroffen worden. In der Muskulatur von Haifischen findet sich Trimethylaminoxyd[2])

$O{=}N(CH_3)_3$ neben Betain $(CH_3)_3N\langle^{O}_{CH_2-CO}$

in nicht allzu geringen Mengen. Das letztere ist auch in frischen Oktopoden-Muskeln in sehr reichlicher Menge enthalten[3]) und überdies kürzlich unter den Nierenextraktivstoffen nachgewiesen worden[4]). Es wäre daher auch an die Möglichkeit zu denken,

1) F. Kutscher, Z. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **11**, 582 (1906).

2) A. Suwa (Physiol.-chem. Abt. d. Physiol. Inst. Marburg), Pflügers Arch. **128**, 421 (1908); **129**, 231 (1909).

3) M. Henze, Z. f. physiol. Chemie **70**, 253 (1911).

4) K. Bebeschin (Labor. von Gulewitsch), Z. f. physiol. Chemie **72**, 380 (1911).

daß ein derartiger Komplex beim physiologischen Aufbau des Karnitins beteiligt sei.

Kutscher hat zwei weitere Basen im Fleischextrakte gefunden: das Oblitin und Neosin. *Krimberg* ist geneigt, beide als sekundäre Umwandlungsprodukte von Fleischextraktbestandteilen anzusehen. Das Oblitin soll nach *Krimberg* ein Äthylester sein, der sich leicht beim Eindampfen äthylalkoholischer Karnitinlösung bildet[1]); doch wird dies von *Engeland* bezweifelt[2]). Das Neosin scheint in Wirklichkeit eine dem Cholin homologe Verbindung zu sein[3]).

Aminosäuren, Diaminosäuren, Harnstoff.

Die vergleichend-physiologische Beobachtung lehrt auch gerade in bezug auf die Muskelextraktivstoffe, mit wie vielgestaltigen Mitteln die Natur arbeitet, um ihre Zwecke zu erreichen[4]). So finden sich in den Muskeln mancher Muscheln große Mengen von Glykokoll $\overset{CH_2.NH_2}{\underset{COOH}{|}}$. Im Fleische der Cephalopoden finden sich so große Quantitäten von Taurin $\overset{CH_2.HSO_3}{\underset{CH_2.NH_2}{|}}$, daß ein Extrakt aus den Muskeln eines Pulpen zum großen Teile aus dieser Substanz zu bestehen scheint[5]), während das Kreatin und das Kreatinin ganz fehlt. Wir begegnen sonach in der Muskulatur von Mollusken zwei Eiweißderivaten (— das Taurin ist als Abkömmling des Cysteins $\overset{CH_2.SH}{\overset{|}{CH_2.NH_2}}$ $\underset{COOH}{|}$ aufzufassen —), welche wir bei Wirbeltieren unter den Muskelextraktivstoffen vermissen, dafür aber in einem Exkrete, der Galle, als Paarlinge der Cholsäure antreffen.

In der Muskulatur der Haifische und Rochen findet sich wiederum der Harnstoff, der im Fleische der Säugetiere nur in minimalen Mengen vorkommt, in erstaunlich großen Mengen.

1) R. Krimberg, Z. f. physiol. Chemie **56**, 417 (1908) und Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 3878 (1909). F. Kutscher, Z. f. physiol. Chemie **48**, 331 (1906).

2) R. Engeland, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 2457 (1909).

3) Berlin (Chem. Abt. d. Physiol. Inst. Marburg), Zeitschr. f. Biol. **57**, 1 (Juni 1911).

4) **Literatur über Muskelextraktivstoffe niederer Tiere:** O. v. Fürth, Vergleich. chem. Physiol. niederer Tiere, 435—440. Jena (1903).

5) Vgl. M. Henze, Z. f. physiol. Chemie **43**, 477 (1908). L. B. Mendel und H. C. Bradley, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 170 (1906).

In den Muskeln mancher anderer Fische ist sehr viel Histidin und Arginin angetroffen worden, und es scheint, daß in diesen Fällen das Karnosin, welches bei Säugetieren großen Histidinmengen in gebundener Form Raum gewährt[1]), in den Hintergrund tritt.

Unser Wissen in Bezug auf diese Dinge ist nur Stückwerk; aber so viel kann man doch aus diesen wenigen Stichproben lernen, daß man gerade hier die größte Mannigfaltigkeit von Erscheinungen erwarten kann. Einem systematischen Studium mit Hilfe von quantitativen Fraktionierungsmethoden (etwa in der Art, wie die Stickstoffverteilung im Säugetiermuskel bereits studiert worden ist[2])) bietet sich hier ein ergiebiges Arbeitsfeld, dessen Erträgnisse nicht allein der Muskelphysiologie, sondern auch dem Verständnisse mancher Stoffwechselvorgänge zugute kommen dürften.

Kohlehydrat, Fett und Eiweiß als Quellen der Muskelkraft.

Wir gelangen nunmehr zu der Erörterung der wichtigen Frage, der »Quelle der Muskelkraft« und der Beeinflussung des allgemeinen Stoffwechsels durch die Tätigkeit der Muskeln. Seit den längst vergangenen Tagen, da *Lavoisier* erkannt hatte, daß die Muskelarbeit mit einem vermehrten Sauerstoffverbrauche einhergeht, bis in die jüngste Gegenwart hinein hat dieses Problem nicht aufgehört, die Physiologen zu beschäftigen. Eine endlose Reihe von Arbeiten, welche insbesondere die Namen von *Pettenkofer* und *Voit*, *Fick* und *Wislicenus*, *Pflüger*, *Rubner*, *Tigerstedt*, *Johansson*, *Chittenden*, *Chauveau*, *Benedikt*, *Zuntz* und ihrer zahlreicher Schüler aufweist[3]), deutet den mühevollen Weg an, welchen rastlose Arbeit hier zurückgelegt hat. Nahezu allen jenen Meistern, welche die

1) A. Suzuki, K. Joshimura, M. Jamakawa und J. Irie, Z. f. physiol. Chemie **62**, 1 (1909), vgl. auch: K. Micko, Z. f. physiol. Chemie **56**, 180 (1908) und E. Zunz, Ann. Soc. Méd. Bruxelles **13**, (1904).

2) O. v. Fürth und C. Schwarz, l. c.

3) **Literatur über den Einfluß der körperlichen Arbeit auf den allgemeinen Stoffwechsel:** C. Speck, Ergebn. d. Physiol. **2**, I, 1—49 (1903). O. Atwater, ibid. **3**, I, 497—622 (1904). R. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 441—458 (1905). A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 231—262, 379—398 (1906). G. Lusk, Ernährung und Stoffwechsel, ins Deutsche übertragen von L. Heß, Wiesbaden, J. F. Bergmann. 174—191. 1910.

schwierige Kunst des Stoffwechselexperimentes geschaffen und zu immer höherer Vollkommenheit ausgestaltet haben, gebührt hier ein Teil des Verdienstes. Wenn aber das Problem heute, wie es scheint, bereits zu einem gewissen Abschlusse gelangt ist, so verdanken wir dies wohl vor allem der zielbewußten und unermüdlichen Forschungsarbeit der *Zuntzschen* Schule[1]). So sind wir denn in der erfreulichen Lage, die allerwichtigsten der so schwer errungenen Resultate mit wenigen Worten wiedergeben zu können, wobei ich Sie jedoch bitte, sich vor Augen zu halten, daß ein genaueres Eingehen auf diesen Gegenstand den Rahmen dieser Erörterungen weit überschreiten müßte.

Wir sind uns heute also im klaren darüber, daß Muskelarbeit in erster Linie auf Kosten stickstoffreien Materiales geleistet wird, demnach auf Kosten von Kohlehydraten und Fetten. Fett und Kohlehydrat dürfen als Quellen der Arbeitsenergie für ziemlich gleichwertig gelten, wobei allerdings zu bemerken ist, daß der Organismus, soweit der Vorrat an leicht mobilisierbarem Kohlehydrate reicht, dasselbe dem Fett gegenüber bevorzugt. So hat man z. B. bei Soldaten im Beginne eines Marsches einen hohen, am Ende desselben einen niedrigeren respiratorischen Quotienten beobachtet, da zunächst das verfügbare Kohlehydrat und sodann erst Fett verbrannt wurde. Die Lehre, daß das Fett, bevor es verbrannt werden kann, erst zu Zucker umgewandelt werden müsse, ist heute verlassen; auch ist man sich darüber klar geworden, daß eine solche intermediäre Umwandlung mit dem Verluste von etwa einem Drittel der verfügbaren Energie verbunden wäre. Die Bedeutung der Arbeit für den Fettumsatz findet, wie allgemein bekannt, bei der Therapie der Fettsucht weitgehende Beachtung; ebenso weiß man, daß die Fette vermöge ihres hohen Brennwertes bei geringer Masse und vermöge der relativ geringen Leistung, welche die Assimilation derselben den Verdauungsapparaten zumutet, bei der Ernährung schwer arbeitender Menschen eine große Rolle spielen. Die Tatsache des Zuckerverbrauches durch arbeitende Muskeln tritt auch in Versuchen von *Hohlweg*[2]) zutage, der nach subkutaner Zufuhr von

1) Bornstein, Caspari, Frenzel, Loeb, Gerhartz, Katzenstein, F. Müller, Oppenheimer, Reach, Schumburg, L. Zuntz u. a.

2) Hohlweg, Zeitschr. f. Biol. **55**, 396 (1911).

Galaktose, Maltose und Saccharose erheblich weniger davon im Harne zum Vorschein kommen sah, wenn er die Tiere im Tretrade laufen ließ, als wenn sich dieselben im Ruhezustande befanden.

Auch Eiweiß kann zweifellos als Quelle der Muskelkraft dienen und wird als solche auch wirklich herangezogen, wenn stickstoffreies Material nicht in genügendem Maße zur Verfügung steht. Der bekannte Versuch *Pflügers*, der einen ausschließlich mit Eiweiß ernährten Hund lange Zeit hindurch arbeitsfähig erhalten hat, bildet eine Illustration dieser Tatsache, welche vielfach in dem Sinne gedeutet wird, daß das Eiweiß zunächst zur Zuckerbildung verwendet, und dieser sodann erst bei der Arbeit verbraucht wird. Ein instruktiver Versuch, den *Rhode*[1]) im Laboratorium *Gottliebs* in Heidelberg kürzlich mit einer dem Warmblüterherzen angepaßten Modifikation des *Kronecker-Williamschen* Froschherzapparates ausgeführt hat, lehrt, daß ein durch Ausspülung von den Blutbestandteilen befreites Herz von seinem eigenen Bestande lebt und nicht nur Fett, sondern auch Eiweiß verbrennt.

Eine von *Pugliese* auf Grund von Blutanalysen ausgesprochene Vermutung, derzufolge der arbeitende Muskel Globuline an das Blut abgeben soll, welche sodann auf Kosten von Blutalbumin wieder ersezt werden, scheint mir nicht ausreichend begründet zu sein[2]).

Nutzeffekt.

Eine vielerörterte Frage, welche sich hier anschließt, ist die nach dem Nutzeffekte der verschiedenen Quellen der Muskelkraft. Bekanntlich arbeitet z. B. eine Dampfmaschine niemals in der Art, daß sie etwa die Gesamt- oder auch nur die Hauptmenge des Energiegehaltes, welcher in Form chemischer Energie in dem zu ihrem Betriebe erforderlichen Kohlenquantum enthalten ist, in mechanische Leistung umsetzen kann; man muß sich vielmehr dabei mit einem Nutzeffekte von etwa 15% begnügen. Ähnliches gilt auch für den Muskelapparat, wenn man die mechanische Leistung desselben mit dem Energiegehalte der zugeführten Nahrung vergleicht. Man hat so die verschiedensten

1) E. Rhode (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Z. f. physiol. Chemie **68**, 181 (1910).

2) A. Pugliese (Mailand), Biochem. Z. **33**, 16 (1911).

Arbeitsleistungen studiert; z. B. das Radfahren, das Bergsteigen, die Arbeit am Ergostaten usw. Die modernste Versuchsanordnung dieser Art ist wohl diejenige von *Atwater*, der als Kraftmesser ein festgestelltes Zweirad benutzte und durch die Tretarbeit eine Dynamomaschine betrieb; diese führte ihren Strom einer Glühlampe zu und die so produzierte Wärmemenge wurde direkt gemessen.

Zahlreiche Untersuchungen haben gelehrt, daß nur etwa ein Fünftel bis bestenfalls ein Drittel der in der Nahrung enthaltenen Energie zu mechanischer Muskelleistung umgewertet werden kann. Der Rest tritt als Wärme zutage. Es wird uns so ohne weiteres verständlich, warum z. B. beim Hunde, der seinen Wärmeüberschuß im wesentlichen durch forcierte Atmung abgibt (wobei die Luft über die feuchte Zunge streicht), nach vollzogener Tracheotomie jede Arbeitsleistung die Körpertemperatur zu exzessiver Höhe emportreibt; ist doch in diesem Falle der wichtigste Mechanismus der Wärmeabgabe ausgeschaltet.

Zuntz[1]) ist der Ansicht, daß die drei Hauptnährstoffgruppen, nämlich Eiweiß, Fett und Kohlehydrat, ebenso wie auch leicht verbrennbare organische Säuren, Alkohole, Amide usw., einander als Quellen der Muskelkraft gleichwertig sind und daß in allen Fällen etwa ein Drittel der umgesetzten chemischen Energie in Form mechanischer Leistung zum Vorscheine kommen kann.

Chemische Zustandsänderungen des Muskels bei der Arbeit.

Außerordentlich umfangreich ist die Literatur, welche jene Veränderungen behandelt, die sich einerseits in der Zusammensetzung des Muskels, andererseits in derjenigen des Harnes unter dem Einflusse anstrengender Arbeit vollziehen; und doch ist das positive Tatsachenmaterial, welches dabei gewonnen worden ist, im Grunde genommen recht dürftig. Eine Revue über dasselbe ist gar bald beendigt[2]).

Zunächst begegnen wir hier den beiden Fundamentaltatsachen des Glykogenschwundes und der Milchsäurebildung im Muskel. Die Milchsäure kann nach exzessiven Muskelleistungen auch in den Harn übertreten, anscheinend insbesondere dann,

---

1) N. Zuntz, Festrede gehalten am 26. Januar 1908. Berlin, Verl. von Parey.

2) Vgl. auch O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **2**, I, 574 ff. (1903).

wenn die unter normalen Verhältnissen mit großer Leichtigkeit sich vollziehende oxydative Zerstörung bei Sauerstoffmangel u. dgl. gestört ist.

Der Eiweißbestand des Muskels dürfte bei der Arbeitsleistung erhalten bleiben, insoweit stickstoffreies Material in einem dem Kraftaufwande entsprechendem Maße zur Verfügung steht. Ob sich dabei wirklich eine Verschiebung in der Relation der der Muskeleiweißkörper vollzieht (indem, *Steyrers*[1]) Angaben entsprechend, der tetanisierte Muskel relativ reicher an Myogen und ärmer an Myosin wird), oder ob eine solche Verschiebung nur durch die Säuerung des Muskels vorgetäuscht wird, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Daß Muskelanstrengungen einen vermehrten Eiweißzerfall, der auch in einer vermehrten Schwefelausscheidung zum Ausdrucke gelangt, herbeiführen können, steht fest, Es kann z. B. nach einer Bergbesteigung eine vermehrte Stickstoffausscheidung am Marschtage selbst vermißt werden, sich jedoch an dem darauffolgenden Ruhetage geltend machen. Es ist aber in solchen Fällen stets fraglich, ob wir es hier mit einer physiologischen oder pathologischen Erscheinung (dem Effekte von Dyspnoe, Unterernährung u. dgl.) zu tun haben.

Dunkel ist die Rolle, welche Fette und Lecithide bei der Muskeltätigkeit spielen. Während die letzteren in den Skelettmuskeln ihrer Menge nach weit hinter den gewöhnlichen Fetten zurückbleiben, scheinen sie z. B. im Hundeherzen mehr als die Hälfte des Ätherextraktes auszumachen. *Zuntz* ist geneigt, insbesondere jene schwerextrahierbaren Fettsubstanzen, welche der Muskelfaser selbst angehören und in der kontraktilen Substanz als solcher verteilt sind, in direkte Beziehung zur Muskeltätigkeit zu bringen[2]).

Von der hypothetischen »Aldehydsäure« *Siegfrieds*, welche, im Ruhezustande zu Phosphorfleischsäure oxydiert, bei der

---

1) A. Steyrer, Hofmeisters Beitr. **4**, 234 (1907).

2) Vgl. E. Bogdanow (Tierphysiol. Inst. landwirtsch. Hochschule, Berlin), Pflügers Arch. **65**, 81 (1896); **68**, 408 (1897). V. Rubow (Pharm. Inst. Kopenhagen), Arch. f. exper. Pathol. **52**, 173 (1905). Erlandsen, Z. f. physiol. Chemie **51**, 71 (1907).

Arbeit unter Kohlensäureabspaltung verbraucht werden soll, war bereits die Rede.

Was die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Muskels betrifft, hat das Kreatin von altersher als »Ermüdungsstoff«[1]) des Muskels gegolten. Bei Reizung isolierter Froschmuskeln haben *Graham Brown* und *Cathcart*[2]) eine geringe Kreatin-Kreatininzunahme konstatiert und *Pekelharing*[3]) findet, daß im Tonus befindliche Muskeln mehr Kreatin zu bilden vermögen als ruhende. Doch handelt es sich dabei um an sich recht geringfügige Verschiebungen.

Was ferner das Verhalten der Purinkörper betrifft, geht Muskelarbeit unter Umständen mit einer vermehrten Ausscheidung der Harnsäure und der Purine einher, welche namentlich dann deutlicher bemerkbar wird, wenn man den Harn nach der Arbeit nicht in Tagesportionen, sondern in kurzen Perioden untersucht. Nach *Burian* soll die Muskelzelle beständig Hypoxanthin bilden, das im Ruhezustande zu Harnsäure weiter oxydiert wird, beim Tetanus dagegen reichlicher auftritt und größtenteils in unverändertem Zustande in das Blut gelangt[4]). In Übereinstimmung damit ist nach großen Muskelanstrengungen gelegentlich eine relative Vermehrung der Purinbasenausscheidung auf Kosten der Harnsäure beobachtet worden[5]). Doch bedürfen alle diese Dinge, ebenso wie das Verhalten des Inosins und der Inosinsäure bei der Muskelarbeit, dringend eingehenderer Untersuchungen.

Es ist übrigens wenig wahrscheinlich, daß die Menge irgend

---

1) Auf die Ermüdungstoxine Weichhardts und die zahlreichen Versuche dieses Autors, die Ermüdungsstoffe mit Hilfe der Methoden der Immunitätslehre näher zu charakterisieren, gehe ich hier nicht ein, da, soweit ich es zu beurteilen vermag, in dieser Richtung noch keine endgültigen Resultate vorliegen. (Vgl. W. Weichhardt, Über Ermüdungsstoffe, Verl. von Ferd. Enke. 66 Seiten.) Stuttgart 1910.

2) T. Graham Brown und E. P. Cathcart, Journ. of Physiol. **37**, Proc. Physiol. Soc. March. 21, (1908).

3) C. A. Pekelharing und C. J. C. van Hoogenhuyze, Z. f. physiol. Chemie **64**, 262 (1910).

4) R. Burian, Z. f. physiol. Chemie **43**, 532 (1905). V. Scaffidi, Biochem. Z. **30**, 473 (1911); **33**, 247 (1911).

5) Kennaway, Journ. of Physiol. **38**, 1 (1909).

eines der stickstoffhaltigen Extraktivsstoffe des Muskels (— man muß dabei auch an das wenig bekannte, aber sicherlich sehr wichtige Karnosin, sowie an das Karnitin denken —) bei der Muskelarbeit eine grobe Verschiebung erfahre; wenigstens hat eine Stichprobe, die ich gemeinsam mit *C. Schwarz* in der Weise ausgeführt habe[1]), daß wir die N-Verteilung in den Schenkelmuskeln eines Hundes im Ruhezustande und nach Erschöpfung durch anhaltenden Tetanus verglichen, keinerlei Anhaltspunkte für eine solche ergeben.

Von großer Wichtigkeit ist sicherlich die sich unter dem Einflusse der Muskelarbeit vollziehende Veränderung der Wasserverteilung im Organismus[2]). Beim Hunde wird die bei der Arbeit produzierte Wärme hauptsächlich durch Wasserverdunstung und nur zum geringen Teile durch vermehrte Strahlung und Leitung abgegeben. Jedoch auch beim Menschen kann der Wasserverlust nach außerordentlichen Anstrengungen sehr groß sein und sogar mehrere Kilogramme betragen. Die Ausscheidung von Wasser wird nicht sogleich durch Wasseraufnahme vollständig kompensiert, derart, daß es zu einer Wasserverarmung kommt, die sich namentlich in einer Bluteindickung und einer Zunahme der Trockensubstanz im Bereiche der Skelettmuskulatur äußert.

Steigerung der Leistungsfähigkeit durch chemische Agentien.

Man hat sich vielfach bemüht, der Lösung der Frage nach der Quelle der Muskelkraft auch auf dem Wege näher zu kommen, daß man den Einfluß verschiedener chemischer Agentien auf die Leistungsfähigkeit des arbeitenden Muskels auf experimentellem Wege studiert hat.

So hat man gefunden, daß das Kontraktionsvermögen des isolierten, überlebenden Herzen unter dem Einflusse von Harnstoff[3]) und der verschiedensten Aminosäuren[4]) länger erhalten bleibt; doch scheint es mir nicht ausreichend klargestellt zu sein, inwieweit etwa eine Neutralisation der sich bei der

1) O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Z. **30**, 413 (1911).

2) H. Gerhartz (Laborat. von Zuntz), Pflügers Arch. **133**, 397 (1910).

3) S. Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 385 (1905) und Zeitschr. f. allgem. Physiol. **6**, 71, 213 (1906). E. L. Backmann, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 771 (1905) und Skand. Arch. f. Physiol. **20**, 5 (1908).

4) F. Lussana, Arch. di Fisiol. **8**, 473 (1909), Arch. internat. de Physiol. **9**, 393 (1910) und C. R. Soc. de Biol. **65**, 60 (1908).

Muskelarbeit anhäufenden Milchsäure durch Aminogruppen bei diesem Effekte beteiligt ist.

Es haben ferner eine große Anzahl ergographischer Beobachtungen an Menschen und physiologische Experimente an Tieren, verbunden mit den praktischen Erfahrungen von Bergsteigern, Radfahrern usw., gezeigt, daß die Zufuhr größerer Zucker- und Alkoholmengen den ermüdeten Muskel unter Umständen zu neuen Kraftleistungen zu befähigen vermag[1]). Gemeinsam mit meinem Kollegen *C. Schwarz*[2]) an dem Gastrocnemius lebender Katzen ausgeführte Versuche haben uns jedoch darüber belehrt, daß diese Leistungsvermehrung in nervösen Einflüssen, insbesondere auch in einer erregenden Wirkung auf die nervösen Endapparate oder die »rezeptiven Substanzen« *Langleys* eine ausreichende Erklärung findet. Dagegen vermag weder die Zufuhr von Zucker, noch von Alkohol einen mit Hilfe von Kurare nervösen Einflüssen vollständig entzogenen, arbeitenden Warmblütermuskel unmittelbar und momentan zu einer erhöhten Arbeitsleistung zu befähigen, die etwa im Sinne einer direkten Umsetzung zugeführter chemischer Energie in kinetische Energie gedeutet werden könnte[3]).

Wohl aber fanden wir eine Reihe von Substanzen, die befähigt sind, das Muskelplasma extra corpus zur Gerinnung zu bringen (wie das Rhodannatrium, das salizylsaure Natrium, das Veratrin, das Chinin, das Koffein), in hohem Grade geeignet, die Arbeitsleistung des Muskels zu steigern. Dabei handelt es sich neben einer erregenden Wirkung auf nervöse Endapparate, welche durch Kurare ausgeschaltet werden kann, auch hier um eine direkte Einwirkung auf die kontraktile Muskelsubstanz.

Der Grundgedanke, daß Veränderungen gleicher Qualität, welche schließlich zu einer Gerinnung des Muskelplasmas

1) **Literatur über den Einfluß des Zuckers und des Alkohols auf die Muskelleistung:** R. Heinz, Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, I, 598 ff., Jena 1905. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakol. S. 352—364. (1910).

2) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. **129**, 525 (1909).

3) Vgl. J. Grober, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95**, 137 (1908). H. A. Stewart, Journ. of experim. Med. **12**, 59 (1910).

führen, in ihrem ersten Stadium den Muskel zu erhöhter Leistung befähigen, ist zuerst von *Hermann* ausgesprochen worden. Dieselbe Idee findet sich in einer Mitteilung *Lillies*[1]) wieder, der an den Schwimmplättchen einer durchsichtigen Rippenqualle direkt beobachtet hatte, daß vermehrte Kontraktilität mit koagulativen Veränderungen innerhalb der kontraktilen Fibrillen Hand in Hand geht. Kürzlich hat *F. B. Hofmann*[2]) bemerkt, daß sowohl die kurzdauernde Erwärmung bis hart an die Grenze der Wärmestarre, als auch die gemäßigte Einwirkung von chemischen Agentien, welche die Gerinnung des Muskelplasmas beschleunigen, zunächst eine reversible Verkürzung und erst bei verstärkter Einwirkung eine bleibende Starrekontraktur herbeiführt.

Lillies Theorie der Muskelkontraktion.

Lillie hat dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß in einem kolloidalen Systeme, entsprechend der ungeheuren Ausdehnung der Oberfläche, welche die beiden Phasen trennt, eine große Energiemenge in Form von Oberflächenspannung verfügbar sei. Kommt es nun in einem solchen Systeme zu einer erhöhten Aggregation kolloidaler Teilchen und schließlich auch zur Gerinnung, so sei eine verminderte Oberflächenentfaltung und zugleich auch eine verminderte Oberflächenspannung die Folge und es werde dementsprechend verfügbare potentielle Energie zu kinetischer Energie umgeformt. Im Sinne dieser Hypothese wäre demnach eine reversible Aggregation von Kolloidteilchen die wesentliche Veränderung, welche die Kontraktion einer Muskelfibrille bedingt[3]).

Es wäre nun naheliegend, daran zu denken, daß die gerinnungsbefördernde Wirkung der im Muskel auftretenden Milchsäure eben jener Faktor sein könnte, welcher

1) R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **16**, 117 (1906).

2) F. B. Hofmann, Versammlg. d. deutsch. physiol. Ges. Würzburg, Juni 1909; Zentralbl. f. Physiol. **23**, 299 (1909).

3) O. Lehmann (Die neue Welt der flüssigen Kristalle, Leipzig 1911, S. 330 ff.) ist durch Beobachtungen an flüssigen, scheinbar lebenden Kristallen auf den Gedanken gebracht worden, die Ursache der Muskelkraft sei die molekulare Richtkraft, welche bei jeder Kristallisation in Erscheinung tritt, jene Kraft also, welche z. B. eine Tonzelle, in deren Poren eine Salzlösung auskristallisiert, zum Bersten bringt; zu einer genaueren physiologischen Formulierung dieser Idee ist er jedoch nicht gelangt.

die erhöhte Aggregation der Kolloidteilchen im Sinne der *Lillieschen* Hypothese bewirkt. Die »Arbeitsstarre« d. h. die Tatsache, daß manche Gifte den Muskel nur dann starr machen können, wenn er vorher Arbeit geleistet hat (wie dies von *Julius Pohl*[1]) für das monobromessigsaure Natron, von *Santesson*[2]) für das Chinin festgestellt worden ist), dürfte mit der Säurebildung bei der Muskeltätigkeit unmittelbar zusammenhängen.

Bedeutung von Quellungsvorgängen.

Während also die *Lilliesche* Hypothese zur Erklärung der Muskelkontraktion ihren Schwerpunkt in der Annahme von Aggregationsvorgängen im Plasma sucht, stützt sich die schon früher erwähnte *Engelmannsche* Theorie über den Ursprung der Muskelkraft auf die Annahme einer geänderten Wasserverteilung im Muskel infolge von Quellungsvorgängen.

Aus eingehenden physikalischen Untersuchungen, die *Paul Jensen* und *H. W. Fischer*[3]) über die Schmelzwärme des Muskels ausgeführt haben, ergab sich die Tatsache, daß das Wasser im Muskel leicht weitgehenden Zustandsänderungen unterliegt, in dem Sinne, daß stärker alterierte Muskeln eine festere Wasserbindung aufweisen.

Das wesentlichste an der *Engelmannschen* Vorstellung ist die Annahme einer geänderten Wasserverteilung im Muskel. *Engelmann* findet, daß bei der Kontraktion Flüssigkeit aus der isotropen in die anisotrope Schicht übertritt, ohne daß sich das Gesamtvolumen des Muskels dabei ändert[4]). Nach *Mc. Dougall*[5]) wäre die Muskelkontraktion das direkte mechanische Resultat einer Quellung der fibrillären Elemente auf Kosten der sarkoplasmatischen Flüssigkeit; nach *Holmgren*[6]) schwindet bei der Kontraktion die spezifisch färbbare Materie der »Querscheiben«, während an den »Grundmembranen« neue Substanz mit besonderen tinktoriellen Eigenschaften auftritt. Wir können auf diesen Gegenstand hier nicht näher eingehen. Es

1) J. Pohl, Arch. f. exper. Pathol. **24**, 142 (1888).
2) Santesson, Arch. f. exper. Pathol. **30**, 448 (1892).
3) P. Jensen und H. W. Fischer, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **11**, 23 (1910).
4) Th. Engelmann, Über den Ursprung der Muskelkraft, Leipzig 1893.
5) Mc. Dougall, Journ. of Anat. and Physiol. **32**, 193 (1898).
6) E. Holmgreen, Arch. f. mikr. Anat. **75**, 240 (1910).

dürfte genügen, auf die geistvolle und eingehende Kritik hinzuweisen, der *Wilhelm Biedermann*[1]) in einem Artikel über die vergleichende Physiologie der irritablen Substanzen die einzelnen Kontraktionstheorien kürzlich unterzogen hat. Man wird aus derselben soviel entnehmen, daß der Tatbestand der Wasserverschiebung im Muskel während der Kontraktion kaum zweifelhaft ist. Auch *Hürthle* fand bei seinen sorgfältigen Untersuchungen, daß sich bei der Kontraktion die räumliche Beziehung zwischen Fibrillen und Sarkoplasma derart ändert, daß die Zwischenräume zwischen den Fibrillen abnehmen; *Meigs* zweifelt nicht daran, daß bei der Kontraktion Flüssigkeit aus dem Sarkoplasma in die Fibrillen übertritt und so die mechanische Ursache der Verkürzung wird usw.

Nach *Zuntz*[2]) wird die Tatsache, daß die verschiedensten Nährstoffe, wie Eiweiß, Fett und Kohlehydrat, als Quellen der Muskelkraft wesentlich gleichwertig erscheinen, leichter verständlich, wenn man osmotische Prozesse als Mittel zur Umwandlung chemischer Energie in kinetische Leistung ansieht.

Wird eine mit einem Gewichte belastete Violinsaite in Wasser suspendiert und dieses plötzlich erwärmt, so verkürzt sich die Darmseite infolge stärkerer Quellung und leistet durch Heben des Gewichtes Arbeit. *Engelmann* war nun geneigt, anzunehmen, daß Wärmebildung im Muskel, welche durch Oxydation von Kohlehydraten ausgelöst wird, in analoger Weise die Wasserverschiebung im Muskel einleitet. Es ist nun aber mit Recht gegen diese Auffassung geltend gemacht worden, daß, wenn die Muskeln eines Insektenflügels mehr als hundertmal in der Sekunde abwechselnd sich kontrahieren und wieder erschlaffen, es ganz undenkbar sei, daß eine abwechselnde Erhitzung und Abkühlung einzelner Muskelelemente im gleichen Tempo erfolge. Dazu ist der Vorgang der Wärmeleitung viel zu langsam[3]).

Dagegen hat die von *Meigs*[4]) geäußerte Auffassung, die

1) **Literatur:** W. Biedermann, Ergebn. d. Physiol. 8, 147—211 (1909).

2) N. Zuntz, Die Kraftleistungen im Tierkörper (Festrede), 1908. Berlin, Verl. von Parey.

3) J. Loeb, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen, S. 91. Leipzig 1906.

4) E. B. Meigs l. c. S. 140.

Wasserverteilung in der Muskelfaser und damit auch der Kontraktionsvorgang werde durch Säureentwicklung in den Fibrillen eingeleitet, welche infolge derselben aufquellen und das hierzu erforderliche Wasser dem umgebenden Sarkoplasma entziehen, sicherlich vieles für sich, wenngleich wir uns heute keine klare Vorstellung darüber zu machen vermögen, welche Faktoren die Entquellung bewirken. Man könnte dabei freilich an eine Neutralisation der Milchsäure durch das Blutalkali oder an eine oxydative Zerstörung derselben denken. Wie sich ein solcher Vorgang der abwechselnden Quellung und Entquellung aber mehr als hundertmal im Verlaufe einer Sekunde abspielen soll, ist uns vorläufig ganz unverständlich. Und solange dies der Fall ist, kann die genannte Auffassung, so ansprechend sie an sich wohl sein mag, nur als Möglichkeit einer Erklärung, nicht aber als eine solche gelten.

Es ist zu hoffen, daß neue Untersuchungen von *Wolfgang Pauli*, die derselbe einstweilen nur in einer vorläufigen Mitteilung[1]) angekündigt hat, uns auf diesem Gebiete um ein Stück weiterbringen werden. »Die durch Verbrennungs- bzw. Spaltungsprozesse an der Grenze von Sarkoplasma und Fibrillen gebildeten Säuren«, sagt *Pauli* »in erster Linie die Kohlensäure und Milchsäure, bringen die Fibrillen zur Quellung und damit zur Verkürzung. Diese Anschauung ist nicht nur durch unsere Erfahrungen über Thermodynamik und den Stoffwechsel des Muskels gestützt, sie entspricht auch den Messungen der Quellungs- und Entquellungsgeschwindigkeit. Ferner ... ist es uns gelungen, auf dieser Grundlage mit entsprechenden Modellen die bioelektrischen Erscheinungen am Muskel, die Strombildung in den elektrischen Organen gewisser Fische zu demonstrieren und theoretisch zu erklären. Die gleichzeitige Aufklärung der Kontraktion und der sie begleitenden elektrischen Phänomene scheint uns eine Forderung, der eine Theorie der Muskelzuckung entsprechen muß. Unsere Theorie der Muskelkontraktion geht mit der auf anderem Wege gewonnenen Anschauung parallel, nach der die Zusammenziehung bei der Totenstarre an die

1) W. Pauli, Wiener klin. Wochenschr. 1911, 956. (Diskussionsbemerkung zu einem von mir am 16. Juni 1911 in der k. k. Ges. d. Ärzte in Wien gehaltenen Vortrage.)

Milchsäurebildung in der Grenzschicht von Fibrillen und Sarkoplasma geknüpft ist. Unseres Erachtens besteht somit nur ein Unterschied des Grades zwischen der Kontraktion eines gereizten, ausgeschnittenen Muskels in sauerstoffreiem Medium . . . und der Zusammenziehung in der Totenstarre[3]).

Im ganzen gewinnt man immerhin den Eindruck, daß die Nebel, welche das Wesen einer der wundersamsten Naturerscheinungen unseren Blicken entziehen, sich einigermaßen zu lichten beginnen.

VIII. Vorlesung.

Phosphatide, Chemie der Nervensubstanz, Cholin.

Lipoide.

Eine Betrachtung der Lebensvorgänge, welche sich in der Sphäre chemischer Erscheinungen abspielen, kann nicht an den Lipoiden achtlos vorübergehen. Wenn wir in den Eiweißkörpern das wichtigste Baumaterial der Zelle kennen gelernt haben, so begegnen wir hier jenem Faktor, welcher für die physiologische Abgrenzung der Zelle gegen die Außenwelt von allergrößter Bedeutung ist[1]). Wissen wir doch aus den grundlegenden Versuchen *Overtons*, daß die Gegenwart von Lipoiden in einer innerhalb gewisser Grenzen semipermeablen Grenzschichte die Aufnahme von Nährstoffen, die Abgabe von Exkreten, kurz den gesamten Haushalt der Zelle in mächtigster Weise beeinflußt.

Die von *Overton* herrührende Bezeichnung »Lipoide« ist zunächst nicht anderes als ein physikalischer Sammelbegriff, der alle jene Zellbestandteile umfaßt, die, gleich dem Fette, leicht in Äther, Chloroform und ähnlichen Stoffen löslich sind.

Ivar Bang, dem wir eine gründliche neue Monographie[2]) über die Lipoide und ihr biochemisches Verhalten verdanken, teilt die Lipoidstoffe zweckmäßigerweise in vier Hauptgruppen ein: die Fette, die Cholesterine, die stickstoff- und phosphorhaltigen Phosphatide und die stickstoffhaltigen, jedoch phosphorfreien Cerebroside.

Hier soll nun zunächst von den Phosphatiden die Rede sein.

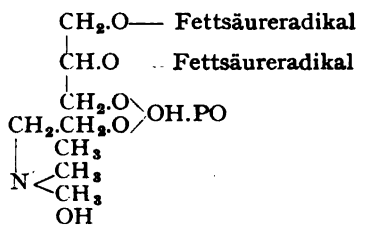
Viele Dezennien lang hat nur ein Vertreter dieser großen und wichtigen Körperklassen Beachtung gefunden: das Lecithin,

1) Vgl. H. H. Meyer, Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 31, 1577.
2) J. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden 1911.

welches um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von *Gobley* aus Eidotter dargestellt worden war. Erst im Laufe der letzten Jahre ist man darauf aufmerksam geworden, daß das Lecithin nichts anderes darstellt als einen »Spezialfall« und daß Phosphatide der verschiedensten Art im Tier- und Pflanzenreiche allgemein verbreitet vorkommen.

Lecithin.

Eine kurze Betrachtung des Lecithins ist für uns sehr lehrreich. Das Lecithin galt seit langer Zeit für eine Verbindung von genau bekannter Konstitution. In allen Lehrbüchern der Chemie findet sich seine Formel,



welche die Tatsache zum Ausdrucke bringt, daß diese komplizierte Verbindung bei hydrolytischer Spaltung in je ein Molekül Glyzerin, Phosphorsäure, Cholin und zwei Moleküle einer hohen Fettsäure zerfällt.

Revidiert man nun aber die Literatur des letzten Dezenniums, so bemerkt man mit Erstaunen, daß das Lecithin in Wirklichkeit eine recht unvollkommen bekannte Substanz ist[1]).

Die Unsicherheit bezieht sich zunächst auf die Fettsäurekomponenten. Die eine der beiden Fettsäuren scheint im allgemeinen Stearinsäure zu sein; für die andere kommen außer der Palmitinsäure und Ölsäure auch Säuren der Linol- und Linolensäurereihe, die in höherem Grade ungesättigt sind, in Betracht[2]). Im Zusammenhange damit steht die Tatsache, daß das Lecithin eine »autoxydable«, höchst zersetzliche Verbindung

---

1) **Literatur über Lecithin:** W. Glikin, Handb. d. Biochemie **1**, 137 bis 141 (1909). A. Kanitz, ibid. **2**, I, 237—239 (1910). J. Bang, l. c. S. 27 bis 66 (1911).

2) V. Henriques und C. Hansen, Skand. Arch. f. Physiol. **14**, 390 (1903). Cousin, Compt. rend. **137**, 68 (1903). A. Erlandsen, Z. f. physiol. Chemie **51**, 71 (1907).

ist. Viele Handelspräparate, wie z. B. das durch Chlorkadmiumfällung gewonnene »Agfa-Lecithin«, sind als Zersetzungsprodukte zu betrachten. Sehr lehrreich ist eine Beobachtung *Heubners*[1]), derzufolge Lecithincadmiumchlorid trotz seiner schönen Kristallform beim Umkristallisieren fortwährend Veränderungen seines Phosphor- und Kadmiumgehaltes erleidet.

Derselbe Autor hat auch beim Kochen von Lecithinpräparaten mit Alkohol die Abspaltung stickstoffhaltiger Gruppen beobachtet. Es haben ferner einige Beobachter bemerkt, daß man bei Lecithinspaltung nicht die gesamte berechnete Cholinmenge erhält[2]) und daraus den Schluß gezogen, daß die Cholingruppe nicht die einzige stickstoffhaltige Gruppe im Lecithin, die übliche Formel des letzteren daher zu verwerfen sei. Demgegenüber möchte ich nun allerdings bemerken, daß ich gelegentlich einer Arbeit über quantitative Cholinbestimmung, die unter meiner Leitung kürzlich ausgeführt worden ist[3]), vielfach Gelegenheit gehabt habe, mich davon zu überzeugen, daß auch das Cholin höchst zersetzlich ist, derart, daß man seine Fällungen mit besonderen Vorsichtsmaßregeln behandeln muß, wenn man sehr große Verluste dieser Substanz vermeiden will.

Hinsichtlich der relativen Stellung der Fettsäureradikale und des phosphorsauren Cholins im Lecithinmoleküle ist eine Entscheidung zwischen den beiden hier in Betracht kommenden Formeln

$$\begin{array}{l} CH_2.O\text{—}\ \text{Fettsäure} \\ | \\ CH.O\text{—}\ \text{Fettsäure} \\ | \\ CH_2.O\text{—}\ \text{phosphorsaures Cholin} \end{array} \qquad \text{und} \qquad \begin{array}{l} CH_2.O\text{—}\ \text{Fettsäure} \\ | \\ CH.O\text{—}\ \text{phosphorsaures Cholin} \\ | \\ CH_2.O\text{—}\ \text{Fettsäure} \end{array}$$

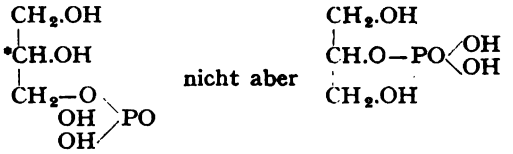
zugunsten der ersteren, asymetrischen Formel gefallen, da man bei Spaltung des Lecithins optisch-aktive Glyzerinphosphorsäure erhalten hat und nur die Verbindung

---

1) W. Heubner, Arch. f. exper. Pathol. **59**, 420 (1908).

2) G. Moruzzi (Lab. Thierfelder), Z. f. physiol. Chemie **55**, 352 (1908). Mac Lean (Labor. Thierfelder), ibid. **55**, 360 (1908); **59**, 223 (1909) und Biochem. Journ. **4**, 240 (1909).

3) T. Kinoshita, Pflügers Arch. **132**, 607 (1910).



ein asymetrisches Kohlenstoffatom enthält[1]).

Große Unsicherheit herrscht in bezug auf das Vermögen des Lecithins, nicht nur mit Säuren und Basen, sondern auch mit Kohlehydraten, Eiweißkörpern sowie auch mit Substanzen unbekannter Beschaffenheit, z. B. Kobragift, Bienengift, Enzymen u. dgl., »Verbindungen« einzugehen. Wird z. B. eine Lösung von Lecithin und Glukose in Alkohol eingetrocknet, so erweist sich die letztere, welche an sich in Äther und Benzol ganz unlöslich ist, nunmehr darin leicht löslich. Allerdings trübt sich eine solche ursprünglich klare ätherische Lecithin-Glukoselösung nach einiger Zeit, indem der Zucker wieder ausfällt. Es liegt gar kein Grund vor, hier von einer echten chemischen Verbindung zwischen Lecithin und Zucker zu sprechen; auch ist von einer konstanten Zusammensetzung einer solchen gar keine Rede. Es handelt sich vielmehr um eine jener »Umhüllungserscheinungen«, auf die ich bei anderer Gelegenheit noch zurückkommen werde. Das kolloidale Lecithin umhüllt gewissermaßen die Zuckerteilchen und bewirkt so eine weitgehende Veränderung ihrer Lösungsverhältnisse[2]). Derartige Adsorptionsvorgänge waren früher nur wenig bekannt, und man war vielfach geneigt, dort neue chemische Individuen anzunehmen, wo wir alte Bekannte unter geänderten physikalisch-chemischen Bedingungen wiederfinden. So sind wir denn auch gegenüber den aus verschiedenen Organen darstellbaren »Jekorinen«, welche Lecithin, Zucker und eventuell auch schwefelhaltige Komplexe in sich einschließen, recht skeptisch geworden[3]). Es sind allerdings auch wieder

Jekorin.

1) R. Willstädter und K. Lüdecke, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3753 (1904); vgl. auch Ulpiani, Gazz. chim. ital. 1901.

2) J. Bing, Skand. Arch. f. Physiol. **11**, 166 (1901). P. Mayer, Biochem. Z. **4**, 545 (1907).

3) J. Meinertz, Z. f. physiol. Chemie **46**, 376 (1905). M. Siegfried und H. Mark, ibid. **46**, 492 (1905). Waldvogel und Tintemann, ibid. **47**, 129 (1906).

Stimmen laut geworden, welche die chemische Einheitlichkeit gewisser Jekorine behaupten. So soll das seinerzeit von *Drechsel* entdeckte Leberjekorin kein Gemisch sein, vielmehr eine chemische Verbindung, in der sich der Zuckergehalt sowie die Relation $N_2 : P_1$ trotz verschiedener Reinigungs- und Umfällungsprozeduren recht konstant erhält[1]).

Daß diese Verhältnisse auch in die Methodik der Lecithinbestimmung ein Element der Unsicherheit hineinbringen, liegt auf der Hand. Unter den zahlreichen Methoden sei hier nur das Verfahren der quantitativen Fällung des Lecithins aus ätherischer Lösung durch Azeton unter Zusatz alkoholischer Magnesiumchloridlösung besonders erwähnt[2]).

Lecithineiweißverbindungen.

Ähnliche Betrachtungen, wie für die Jekorine, gelten auch für die Lecithin-Eiweißverbindungen, zu denen die »Vitelline«, »Lecithalbumine« u. dgl. gehören. Für die früher so eifrig erörterte Streitfrage, ob es sich hier um »chemische« oder »physikalische« Verbindungen handelt, wird heute kein übermäßiges Interesse aufzubringen sein; wissen wir doch, daß diese Grenzen bei so komplizierten und ungenügend bekannten Verbindungen, wie es die Eiweißkörper sind, unmöglich scharf gezogen werden können[3]).

Kuorin.

Der Kreis unserer, die Organlipoide betreffender Kenntnisse hat eine wesentliche Erweiterung erfahren, seitdem *Erlandsen*[4]) die lecithinartigen Substanzen des Muskels genauer untersucht hat. Durch Zerlegung des Ätherextraktes aus Herzen in eine in kaltem absolutem Alkohol lösliche Fraktion (Lecithin) und eine darin unlösliche Fraktion (Kuorin) stellte er fest, daß neben den gewöhnlichen Lecithinen (N_1P_1) auch Phosphatide N_1P_2 im Muskel vorkommen, (analog gewissen ähnlich zusammengesetzten Phosphatiden, welche *Thudichum* schon früher aus Gehirn isoliert hatte). Das Kuorin ist ein Monoaminodiphosphatid, welches bei der Hydrolyse Glyzerinphosphorsäure, eine (offenbar

1) A. Baskoff, Z. f. physiol. Chemie **57**, 395, (1908); **61**, 426, (1909).

2) J. Nerking, Biochem. Z. **23**, 262 (1909).

3) **Literatur über Lecithin-Eiweißverbindungen:** J. Bang, l. c. 62—66; vgl. auch G. Galeotti und Giampalino, Arch. di Fisiol. **5**, 503 und Biochem. Zentralbl. **8**, 322 (1909).

4) A. Erlandsen, Z. f. physiol. Chemie **51**, 71 (1907).

mit dem Cholin nicht identische) alkaloidartige Base und drei Fettsäureradikale liefert, (während das Lecithin nur zwei Fettsäurereste enthält). Die Fettsäuren zeichnen sich durch einen niedrigen Schmelzpunkt und Wasserstoffgehalt und eine hohe Jodzahl aus und scheinen teilweise der Linolsäurereihe $C_nH_{2n-4}O_2$ oder gar der Linolensäurereihe $C_nH_{2n-6}O_2$ anzugehören.

Andere Phosphatide.

Es sind seitdem noch eine große Anzahl von Lipoidsubstanzen bekannt geworden, welche sich in ihren Eigenschaften und der Relation N : P vom Lecithin unterscheiden. So fand sich ein Phosphatid N_2P_1 im Eidotter[1]) und im Pferdepankreas[2]). Das Neottin, welches *S. Fränkel* aus Eidotter nach Erschöpfung mit Azeton durch nachherige Extraktion mit heißem Alkohol in kristallinischer Form erhalten hat, ist ein Triaminomonophosphatid N_3P_1, welches bei der Hydrolyse anscheinend Cholin und von Fettsäuren Palmitinsäure, Stearinsäure und Cerebronsäure $C_{25}H_{50}O_3$ liefert[3]). Auch das »Karnaubon« aus Nieren, welches seinen Namen der unter seinen Spaltungsprodukten auftretenden Karnaubasäure $C_{24}H_{43}O_2$ verdankt, weist die Relation N_3P_1 auf[4]), ein stark ungesättigtes Phosphatid aus der Niere dagegen die Relation N_3P_2[5]). Ein Phosphatid N_1P_1 aus Rinderpankreas lieferte bei der Spaltung Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und eine Base, die nicht wie das Cholin drei, sondern angeblich vier Methylgruppen enthält; dasselbe wurde mit dem Namen »Vesalthin« belegt[6]). Alle diese Substanzen, ebenso wie die von *Schulze* und *Winterstein*[7]) studierten pflanzlichen Phosphatide sind noch höchst unvollkommen bekannt; die genauere Erforschung derselben bietet sicherlich ein nicht undankbares Arbeitsfeld.

Wir wenden uns aber nunmehr der Betrachtung jenes Gewebes zu, bei dessen Aufbau die Lipoidsubstanzen in ganz besonders hervorragendem Maße beteiligt sind. Ich meine die Nervensubstanz.

1) M. Stern und H. Thierfelder, Z. f. physiol. Chemie **53**, 370 (1907).
2) S. Fränkel und Offer, Biochem. Z. **26**, 53 (1910).
3) S. Fränkel und Bolaffio, Biochem. Z. **9**, 44 (1908).
4) E. K. Durham und C. Jacobson, Z. f. physiol. Chemie **64**, 302 (1910).
5) S. Fränkel und A. Nogueira, Biochem. Z. **16**, 366 (1909).
6) S. Fränkel und G. A. Pari, Biochem. Z. **17**, 68 (1909); **18**, 37 (1909).
7) E. Schulze, Z. f. physiol. Chemie **52**, 54 (1907). E. Winterstein, Smolenski, Stegmann, ibid. **58**, 500, 506, 522, 527 (1908—1909).

Chemie der Nervensubstanz.

Ich bin mir vollkommen im klaren darüber, daß, wenn ich den Versuch wagen will, die wichtigsten Wege, welche die Forschung auf diesem Gebiete gegenwärtig wandelt, kurz zu skizzieren, ich vor einer sehr schwierigen Aufgabe stehe. Waren doch seit jeher die meisten Biochemiker gewohnt, die Nervensubstanz als eine Art »Nolimetangere« anzusehen, an das sich vorsichtige Leute lieber nicht allzu nahe heranwagen. So ist denn auch der Werdegang der wissenschaftlichen Erkenntnis auf diesem Gebiete ein durchaus eigenartiger und atypischer gewesen. Ich kann natürlich nicht versuchen, Ihnen denselben hier historisch zu entwickeln; doch erfordert es die Gerechtigkeit, daß ich wenigstens eines Mannes gedenke, dessen Lebensarbeit dazu geholfen hat, der Forschung die Pfade zu weisen, die sich seitdem als gangbar bewährt haben. Ich meine den Londoner Arzt *Thudichum*, einen der originellsten Charakterköpfe unserer Wissenschaft.

Thudichums Forschungsarbeit.

Wird Gehirnmasse mit warmem Alkohol extrahiert, so scheidet sich aus dem Auszuge beim Erkalten jene Substanz ab, welche *Vauquelin* als »weiße Materie« bezeichnet und *Liebreich* später mit dem Namen »Protagon« belegt hat. Auf dieses leicht zugängliche und auffällige Produkt hat sich nun die Aufmerksamkeit der Gehirnforscher in erster Linie konzentriert. Alle anderen Lipoidsubstanzen, welche das Nervengewebe aufbauen, haben, trotzdem sie ihrer Menge nach das Protagon sehr erheblich übertreffen, im ganzen nur wenig Beachtung gefunden. Da war es denn *Thudichum*, der zuerst in geduldiger Arbeit eine systematische chemische Durchforschung der Nervensubstanz und eine Fraktionierung der darin enthaltenen Lipoide versucht hat. Seine Zeitgenossen haben von diesen Bemühungen wenig Notiz genommen und erst im Verlaufe des letzten Dezenniums hat man die Entdeckung gemacht, daß *Thudichums* Schriften eine reiche Fundgrube für jeden bilden, der sich auf dieses Territorium wagt.

Allerdings muß hinzugefügt werden, daß *Thudichums* wissenschaftliche Isolierung ihre natürlichen Gründe hatte. Derselbe, ein gebürtiger Deutscher und aus *Liebigs* Schule hervorgegangen, war als praktischer Arzt in London tätig, woselbst er sich ein Privatlaborator um für seine Zwecke eingerichtet hatte. Er betrachtete nunmehr die Gehirnchemie gewissermaßen als Privat-

besitz, zu dem er anderen den Zutritt am liebsten ganz verwehrt hätte. Ich erinnere mich, irgendwo in seinen Schriften gelesen zu haben, daß er sich mit großen Kosten eine gewaltige Platinretorte angeschafft hatte, um seine Lösungsmittel daraus abzudestillieren; er äußert sich nun ungefähr in dem Sinne, daß jeder, der nicht über ausreichende Opferwilligkeit und Mittel verfüge, um sich eine ebensolche Platinretorte anzuschaffen, lieber die Hände von der Gehirnchemie weglassen sollte. Aus ähnlichen Empfindungen heraus hielt sich nun *Thudichum* für verpflichtet, fast jeden Zeitgenossen, der auf dem Gebiete der Hirnchemie tätig war, wegen seiner wirklichen oder vermeintlichen Irrtümer in überaus heftiger Weise anzugreifen.

Die Nichtbeachtung, welche *Thudichums* Schriften so lange Zeit hindurch zuteil geworden ist, findet, außer in persönlichen Momenten, auch in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß, angesichts einer krausen Terminologie und wenig übersichtlichen Darstellungsweise, das Studium der *Thudichumschen* Schriften[1]) viel Selbstverleugnung erfordert. Auch wird man ihm den Vorwurf nicht ersparen können, daß er allzu schnell bereit war, ungenügend gereinigte und mangelhaft isolierte Substanzen als wohlcharakterisierte chemische Individuen hinzustellen.

Es kann hier unmöglich meine Aufgabe sein, Ihnen die mannigfachen Versuche vorzuführen, welche seit mehr als einem halben Jahrhunderte zur Trennung der Gehirnlipoide ausgeführt worden sind. Wer sich für die Einzelheiten dieses Wissensgebietes interessiert, findet in einigen neuen Monographien[2]) eingehende Belehrung. Ich möchte Ihnen nur als Beispiel eines solchen Trennungsverfahrens dasjenige von *Sigmund Fränkel* kurz skizzieren und an der Hand desselben die wichtigsten Typen charakterisieren, welche sich aus der verwirrenden Fülle von

---

1) J. L. W. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen, 1901 (F. Pietzker).

2) **Literatur über Gehirnlipoide:** S. Fränkel, Ergebn. d. Physiol. **8**, 212 (1909) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**, I, 613—636 (1911). J. Bang, l. c. und Biochem. Handlexikon **3**, 224—249 (1911). W. Cramer, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 774—814 (1910) und Biochem. Handlexikon **3**, 250—267 (1911). W. Glikin, Handb. d. Biochemie **1**, 143 (1909).

Namen, Definitionen und Widersprüchen einigermaßen scharf abheben.

Fraktionierungsverfahren von S. Fränkel.

Um die zerkleinerte Hirnmasse zu entwässern und für Extraktion mit den eigentlichen Lipoidlösungsmitteln geeignet zu machen, wird dieselbe nach *S. Fränkel* zunächst mit Azeton erst in der Kälte, dann in der Siedehitze behandelt. Dabei gehen wasserlösliche Extraktivstoffe und große Mengen von Cholesterin, jedoch nur sehr geringe Mengen anderer Lipoide in Lösung. Wird nunmehr die von Azeton befreite Hirnmasse im Vakuum getrocknet, so läßt sie sich zu einem feinen Pulver zerreiben, und dieses kann in einem großen, aus verzinntem Metall verfertigten Soxhletapparate mit Petroläther extrahiert werden. Dabei gehen vorwiegend ungesättigte Phosphatide in Lösung. Wird hinterher mit Alkohol erschöpft, so erhält man die Fraktion der gesättigten Phosphatide.

Dieses Extraktionsverfahren sondert also die Hirnlipoide in vier Hauptgruppen:

1. Cholesterin,
2. azetonlösliche Phosphatide,
3. ungesättigte azetonunlösliche Phosphatide,
4. gesättigte Phosphatide[1]).

Leukopoliin.

Aus dem Azetonextrakte des Menschenhirnes isolierten *S. Fränkel* und *Elias*[2]) ein ungesättigtes, kristallisiertes Pentaminomonophosphatid (N_5P_1), das »Leukopoliin«, welches keine einzige Methylgruppe am Stickstoffe, also sicherlich kein Cholin enthält, dagegen einen Kohlehydratkern einschließen soll.

Betrachten wir nunmehr die Gruppe der ungesättigten azetonunlöslichen Phosphatide.

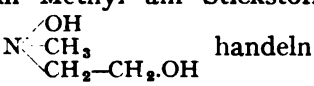
Kephalin.

Dieselbe umfaßt die Unterabteilungen der Lecithine, Kephaline und Myeline. Durch Fällung der petrolätherischen Lösung mit Alkohol kann die Gruppe des Kephalins abgetrennt werden.

Das Kephalin, welches seinerzeit von *Thudichum* entdeckt worden ist, nimmt seiner Menge nach unter den Gehirnphosphatiden den ersten Rang ein. Dasselbe ist, ebenso wie das typische

1) Vgl. auch das neuere Verfahren der fraktionierten Extraktion von Gehirnlipoiden: S. Fränkel, Biochem. Z. **19**, 254 (1909). S. Fränkel und L. Dimitz, ibid. **28**, 295 (1910).

2) S. Fränkel und H. Elias, Biochem. Z. **28**, 320 (1910).

Lecithin, ein Monoaminomonophosphatid N_1P_1, welches bei der Hydrolyse Glyzerinphosphorsäure, zweierlei hohe Fettsäuren und eine Base liefert. Die Glyzerinphosphorsäure ist mit derjenigen, welche man aus dem Lecithin erhält, nicht identisch, vielmehr entgegengesetzt optisch-aktiv[1]). Von den hohen Fettsäuren ist die eine die Stearinsäure, die andere dagegen die »Kephalinsäure«. Nach einer von *Parnas*[2]) im Laboratorium *Hofmeisters* ausgeführten Untersuchung scheint es sich um eine Isomere der Linolsäure von der Zusammensetzung $C_{18}H_{32}O_2$ zu handeln, welche durch Palladiumschwarz und Wasserstoff zu Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$ reduziert werden kann. Hinsichtlich der Natur der Base besteht keine Klarheit. Nach der Meinung *Waldemar Kochs*[3]) findet sich nur ein Methyl am Stickstoff und soll es sich um eine Verbindung  handeln, während *Cousin*[4]) unter den Spaltungsprodukten des Kephalins außer Cholin keine andere Base isolieren konnte; es ist also sehr wohl möglich, daß der erstgenannte ein Zersetzungsprodukt in Händen hatte.

Das Kephalin kann, nach einem von *Falk*[5]) im *Hofmeisterschen* Laboratorium ausgearbeiteten Vorgange auch in der Weise gewonnen werden, daß getrocknetes Gehirn mit Benzol extrahiert, der Rückstand der Benzollösung, nach Beseitigung der in Azeton löslichen Substanzen, in Äther gelöst und mit Alkohol gefällt wird.

Die quantitative Bestimmung der Kephaline nach *Koch* und *Woods*[6]) beruht auf Extraktion der Phosphatide mit Alkohol und Äther und Trennung der Kephaline von den Lecithinen durch Fällung der ersteren mit alkoholischer Bleiazetatlösung; jede

1) S. Fränkel und L. Dimitz, Biochem. Z. **21**, 337 (1909).

2) J. Parnas (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Biochem. Z. **22**, 411 (1909), vgl. auch: Cousin, Journ. de Pharm. et de Chimie (1906).

3) W. Koch, Z. f. physiol. Chemie **36**, 184 (1902), vgl. auch: S. Fränkel und E. Neubauer, Biochem. Z. **21**, 321 (1909).

4) H. Cousin, C. R. Soc. de Biol. **62**. 238 (1907) und Journ. de Pharm. et de Chimie (6) **25**, 177 (1907).

5) F. Falk (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Biochem. Z. **16**, 187 (1909).

6) W. Koch und H. S. Woods, Journ. of biol. Chem. **1**, 204 (1906).

Fraktion wird nach *Neumann* mit Salpetersäure und Schwefelsäure oxydiert und der Phosphor darin titrimetrisch bestimmt.

Myeline und Lecithine.

Thudichum trennt »Myeline«, Phosphatide mit entschieden saueren Eigenschaften, dadurch von dem Kephalin, daß dieselben (zum Unterschiede von dem ätherlöslichen Kephalinblei) in Äther unlösliche Bleisalze geben. Doch ist über diese Myeline nichts Sicheres bekannt.

Hinsichtlich der Lecithine ist noch zu bemerken, daß nach *S. Fränkel* und *K. Linnert* das Lecithin aus Menschenhirn, das »Sahidin« merkwürdigerweise wesentlich anders beschaffen ist, als dasjenige aus Eidotter und Ochsenhirn, insofern dasselbe ein Triaminodiphosphatid (N_3P_2) sein und von den vorhandenen drei Stickstoffatomen nur eines in Form von Cholin enthalten soll. Diese bisher anscheinend nur als Kadmiumchloridverbindung analysierte Substanz ist vorläufig viel zu ungenau bekannt, als daß es möglich wäre, sich über die chemische Individualität derselben ein Urteil zu bilden. Da es ja sehr schwierig ist, Menschenhirn in größeren Mengen in ganz frischem Zustande zu erhalten, dürfte auch die Möglichkeit, daß hier sekundäre Veränderungen eine Rolle spielen, nicht ganz von der Hand zu weisen sein.

Wir kommen nunmehr zu der Gruppe der gesättigten Phosphatide. *Thudichum* war der Meinung, daß neben dem Kephalin, dem Hauptrepräsentanten der ungesättigten ätherlöslichen Phosphatide, das in Äther unlösliche »Sphingomyelin« der Hauptbestandteil der Hirnphosphatide sei. Dasselbe ist in der beim Abkühlen eines warmen alkoholischen Gehirnextraktes ausfallenden »weißen Materie« von *Vauquelin* enthalten, aus der durch Alkoholextraktion einerseits Sphingomyelin, andererseits ein Gemenge von »Cerebrosiden« dargestellt werden kann. Es dürfte vorderhand kaum möglich sein, sich über den chemischen Aufbau des Sphingomyelins, das kürzlich von *Rosenheim* und *Tebb*[1]) kristallinisch gewonnen worden ist, ein klares Urteil zu bilden. Dasselbe ist anscheinend ein Diaminomonophosphatid (N_2P_1), das bei der Hydrolyse Phosphorsäure (jedoch kein

Sphingomyelin.

1) O. Rosenheim und M. Ch. Tebb, Journ. of Physiol. **38**, Proc. physiol. Soc. 27. Febr. (1909).

Glyzerin), »Sphingostearinsäure«, Sphingol (einen Alkohol von der fraglichen Zusammensetzung $C_{23}H_{36}O_2$), Cholin und vielleicht auch eine alkaloidartige Substanz, das Sphingosin $C_{17}H_{35}NO_2$, liefert.

Neben dem Sphingomyelin soll die Gruppe der gesättigten Phosphatide noch ein Diaminomonophosphatid (N_2P_1), das »Amidomyelin« und ein Diaminodiphosphatid (N_2P_2), das »Assurin« enthalten.

Protagon. Wir sind jedoch hier bereits im Bereiche des Protagons angelangt, jener Substanz, welche anscheinend die Hauptmasse der »weißen Materie« von *Vauquelin* ausmacht und über deren chemische Individualität und Einheitlichkeit sich die Gelehrten im Laufe eines halben Jahrhunderts nicht zu einigen vermochten[1]). Während auf der einen Seite (so neuerdings insbesondere von *Rosenheim* und *Tebb*) das Protagon als ein Gemenge von Cerebrosiden und Phosphatiden hingestellt wird, läßt sich andererseits nicht leugnen, daß dasselbe eine gut kristallisierende Substanz ist, welche, wie zahlreiche Analysen lehren, ohne wesentliche Änderung ihrer Zusammensetzung und ihrer Eigenschaften oft umkristallisiert werden kann. Eine Zwischenstellung nehmen jene Autoren ein, welche meinen, das Protagon sei zwar kein Rohgemenge von Phosphatiden und Cerebrosiden, wohl aber ein Gemisch mehrerer homologer Protagone. Mir scheint es am wahrscheinlichsten, daß die Protagone lockere, leicht dissoziable Verbindungen zwischen Cerebrosiden und Phosphatiden sind, welche nur unter gewissen Verhältnissen existenzfähig bleiben und sehr leicht (so auch schon bei andauernder Behandlung mit heißem Alkohol) in ihre Komponenten zerfallen[2]). Die Tatsache, daß man, wie es *Rosenheim* und *Tebb* gelungen ist, Protagon regenerieren kann, wenn man unter passenden Verhältnissen Lösungen

1) **Literatur über Protagon:** W. Cramer, Biochem. Handlexikon **3**, 251—258 (1911) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 774—814 (1910). J. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide. 76—77. Wiesbaden 1911. S. Fränkel, Ergebn. d. Physiol. **8**, 239—243 (1909); vgl. insbesondere die Arbeiten von Liebreich, Gamgee, Baumgarten, Kossel u. Freytag, Ruppel, Posner u. Gies, Thierfelder u. Wörner, Lockhead, Wilson u. Cramer, Rosenheim u. Tebb.

2) Vgl. O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie, S. 575. 7. Aufl. 1910.

seiner Zersetzungsprodukte mischt, scheint mir keineswegs gegen eine solche Auffassung zu sprechen.

Bei hydrolytischer Spaltung des Protagons hat man neben den gewöhnlichen Zersetzungsprodukten der Lecithine (Glyzerinphosphorsäure, Cholin, hohen Fettsäuren[1]) insbesondere Sphingomyelin und Cerebroside angetroffen.

Cerebroside (= Sphingogalaktoside).

Mit den letztgenannten wären wir nun glücklich bei der letzten Hauptgruppe von Hirnbestandteilen angelangt.

Man kann Cerebroside in sehr verschiedener Weise gewinnen. *W. Müller* hat sie seinerzeit durch Zerkochen des Gehirns mit Baryt und nachfolgende Extraktion mit Alkohol erhalten; *Kossel* und *Freytag* stellten sie aus Protagon durch Erwärmen mit methylalkoholischer Ätzbarytlösung und Extraktion des Niederschlages mit Alkohol dar; *Thudichum* behandelte die »weiße Materie« mit Bleizucker und Ammoniak in der Wärme und erschöpfte sodann die Bleifällung mit Alkohol usw. Es sind so zahlreiche Produkte unter verschiedenen Namen isoliert worden (Cerebrin, Homocerebrin, Kerasin, Phrenosin, Enkephalin, Aminocerebrinsäureglykosid, Cerebron[2]). Das reinste und weitaus am besten charakterisierte dieser Produkte ist das letztgenannte, und es scheint nicht unwahrscheinlich, daß die anderen Cerebroside als Umwandlungsprodukte aufgefaßt werden könnten, die durch Einwirkung von Reagentien aus dem Cerebron entstanden sind. Vielleicht sind auch zwei Cerebroside präformiert, etwa außer dem letztgenannten noch das Kerasin von *Thudichum*.

Das Cerebron[3]), welches von *Thierfelder* und seinen Mitarbeitern genau studiert worden ist, dürfte mit dem »Phrenosin« *Thudichums* identisch sein. Dasselbe wird am besten in der Art gewonnen, daß Protagon in chloroformhaltigem Methylalkohol bei

1) Neben Stearinsäure und Palmitinsäure hat S. Fränkel auch Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$ angetroffen.

2) **Literatur über Cerebron:** W. Cramer, Biochem. Handlexikon **3**, 258—267 (1911).

3) E. Wörner und H. Thierfelder, Z. f. physiol. Chemie **30**, 542 (1900). H. Thierfelder, ibid. **43**, 21 (1904) **44**, 366 (1905); **46**, 518 (1905). Kitagawa und H. Thierfelder ibid. **49**, 286 (1906). A. Argiris, ibid. **57**, 288 (1908). W. J. Gies, Journ. of biol. Chem. **30**, 159 (1906). H. Loening und H. Thierfelder, ibid. **68**, 464 (1910); **74**, 282 (1911).

gelinder Wärme gelöst wird. Beim Stehen der Lösung scheidet sich das Cerebron allmählich in harten weißen Krusten ab, die durch Behandlung mit ammoniakalischem Zinkhydroxyd und Umkristallisieren aus chloroformhaltigem Methylalkohol weiter gereinigt werden.

Die Spaltung des Cerebrons durch verdünnte Schwefelsäure soll etwa nach der Gleichung

$$\underset{\text{Cerebron}}{C_{48}H_{93}NO_9} + 2H_2O = \underset{\text{Cerebronsäure}}{C_{25}H_{50}O_3} + \underset{\text{Sphingosin}}{C_{17}H_{35}NO_2} + \underset{\text{Galaktose}}{C_6H_{12}O_6}$$

erfolgen[1]). Was die Cerebronsäure betrifft, ist dieselbe durch Herstellung einer Acetylverbindung als Oxysäure charakterisiert worden. Es ist interessant, daß das bekannte Bindungsvermögen des Gehirns für Tetanusgift vorwiegend an die Cerebronsäurekomponente geknüpft zu sein scheint[2]). Das Sphingosin ist eine basische Substanz von unbekannter Konstitution, welche für die schöne Rotfärbung verantwortlich gemacht wird, welche das Cerebron (ähnlich wie eine Gallensäure) mit konzentrierter Schwefelsäure bei Gegenwart von Rohrzucker gibt. Die Galaktose kann vermöge ihres Reduktionsvermögens (nach einem von *Noll*[3]) vorgeschlagenen und von *W. Koch*[4]) weiter ausgestalteten Verfahren) zur quantitativen Bestimmung der Cerebroside und unter der (allerdings unbewiesenen) Voraussetzung, daß alle Cerebroside der Nervensubstanz in gebundener Form im Protagon enthalten seien, auch zur Bestimmung dieses letzteren dienen.

Quantitative Zusammensetzung der Hirnsubstanz.

Man hat sich vielfach bemüht, über die quantitative Zusammensetzung des Gehirns Genaueres zu erfahren. Nach *Sigmund Fränkel*[5]) besteht die Gehirntrockensubstanz zu etwa einem Drittel aus eiweißartigen Substanzen und zu zwei Dritteln aus Lipoiden; rund 10% entfallen auf Cholesterin, und 30%

1) Das Sphingosin dürfte mit der «Amidocerebrinsäure $C_{17}H_{37}NO_2$ von A. Bethe (Arch. f. exper. Pathol. **48**, 73 [1902]) identisch sein.

2) K. Takaki (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **11**, 228 (1908).

3) A. Noll (Physiol. Inst. Marburg), Z. f. physiol. Chemie **27**, 370 (1899).

4) W. Koch, Amer. Journ. of Physiol. **11**, 303 (1904).

5) S. Fränkel, Biochem. Z. **19**, 265 (1909), vgl. auch: S. Fränkel, Wiener Med. Wochenschr. 1909, Nr. 47. S. Fränkel und Dimitz, Biochem. Z. **28**, 295 (1910). K. Linnert, ibid. **26**, 44 (1910).

auf ungesättigte Verbindungen. *Waldemar Koch*[1]) fand im Corpus callosum etwa 30% eiweißartige Substanzen, 5% Extraktivstoffe, 15% Cholesterin, 15% Cerebroside, 15% Lecithin, 11% Kephaline und Myeline und 4% schwefelhaltige Substanzen[2]). Alle derartigen Untersuchungen sind noch nicht weit über das Stadium der groben Schätzung hinausgediehen und es wird wohl noch lange dauern, bis man die Methoden so weit ausgebildet hat, daß man die Nervensubstanz mit einiger Präzision in ihre wichtigsten chemischen Bestandteile quantitativ aufteilen kann.

Man hat sich von der Ausbildung einer derartigen Methodik wichtige Fortschritte auf dem Gebiete der Pathologie des Gehirnes versprochen und etwas wie die Entstehung einer chemischen Diagnostik psychischer Erkrankungen erhofft. Man wird gut daran tun, derartige Erwartungen vorderhand wenigstens nicht allzu hoch zu schrauben. Man muß sich ja vergegenwärtigen, daß die große Masse des Gehirns, die weiße Substanz, aus Leitungsbahnen besteht und daß der eigentliche Schauplatz, wo sich die geheimnisvolle Welt psychischer Vorgänge abspielt, die graue Rindensubstanz ist, ein Material, dessen chemische Beschaffenheit im normalen, geschweige denn im pathologischen Zustande so gut wie unbekannt ist. Daß bei so groben anatomischen Veränderungen, wie sie z. B. die progressive Paralyse zur Folge hat, eine Verarmung des Nervensystems an phosphorhaltiger Substanz konstatiert werden konnte[3]), ist nicht zu verwundern.

Auch mag eine Beobachtung von *Nadina Sieber*[4]) über Phosphatidverluste im Gehirne mit Alkohol chronisch behandelter Hunde hier Erwähnung finden.

Ob man aber jemals imstande sein wird, feine chemische Alterationen, die sich etwa auf eine Zellenschicht einer umschriebenen Hirnrindenregion beschränken, auf dem Wege chemischer Analyse zu konstatieren, weiß ich nicht. Jedenfalls wird

1) W. Koch, Amer. Journ. of Physiol. **11**, 328 (1904).

2) **Literatur über die quantitative Zusammensetzung des Zentralnervensystems:** G. Peritz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 282—299 (1909).

3) Noll, Mott, Halliburton u. a.

4) N. Sieber, Biochem. Z. **23**, 304 (1909).

dies aber eine Verfeinerung der analytischen Methodik voraussetzen, die wir uns heute mit bestem Willen noch nicht vorstellen können. Damit soll aber die Unmöglichkeit einer solchen keineswegs behauptet werden. Noch vor nicht gar langer Zeit schien $^1/_{10}$ Milligramm die Grenze einer exakten Wägung zu bedeuten, und heute hält man schon dabei, Tausendstel Milligramme zu wägen. Und schließlich muß auch im nüchternsten Forscherkopfe der Phantasie und der Hoffnung ein gewisser Spielraum erhalten bleiben. Denn diese beiden sind es ja, welche den Forscher davor bewahren müssen, angesichts der ebenso notwendigen wie beschwerlichen Kleinarbeit des Alltages zu verzagen.

Übrigens braucht man sich gar nicht in die grauen Nebel einer fernen Zukunft zu verlieren, um auf Probleme aus der Biochemie des Nervensystems zu stoßen, die eines eingehenden Studiums harren.

Eiweißkörper. Da wären z. B. die Eiweißkörper der Nervensubstanz: die von *Halliburton*[1]) beschriebenen Neuroglobuline und die phosphorhaltigen Neuroproteide, von denen namentlich die erstgenannten interessante Analogien zu den Muskeleiweißkörpern zu bieten scheinen.

Reaktion der Nervensubstanz. Da wäre ferner die Frage der Milchsäurebildung in der Nervensubstanz. Die letztere reagiert im normalen Zustande neutral oder schwach alkalisch; postmortal tritt, besonders in der grauen Substanz, Milchsäure auf. Eine Zunahme der Azidität bei der Tätigkeit, wie sie seinerzeit von *Molleschott* und *Battistini* u. a. behauptet worden ist, wurde von *Halliburton* und *Brodie*[2]) bei Untersuchung der marklosen Fasern in den Milznerven des Hundes vermißt. Dagegen soll nach *Robertson*[3]) die Azidität des Gehirns durch langdauernde Reizung sensibler Nerven eine (durch Eintragen der Schnittfläche in Neutralrot nachweisbare) Zunahme erfahren, die angeblich ausbleibt, wenn das Gehirn vor der Reizung mit Eserin gelähmt worden ist.

Färbemethoden. Ein weiteres Arbeitsgebiet dürfte die Frage des Reduktions-

1) W. D. Halliburton, Biochemistry of Muscle and Nerve. London, John Murray (1904), 102.

2) T. G. Brodie and W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **28**, 181 (1902).

3) T. B. Robertson, Arch. intern. de Physiol. **6**, 388 (1908).

vermögens des Nervengewebes darbieten. Bekanntlich bilden gewisse basische Farbstoffe, wie z. B. das Methylenblau, farblose Leukoverbindungen; Ehrlich hat gefunden, daß nach intravitaler Methylenblauinjektion jene Organe, welche ein lebhaftes Sauerstoffbedürfnis besitzen, den Farbstoff zur Leukobase reduzieren. So erklärt es sich, daß das Gehirn eines normalen Tieres sich nach intravitaler Methylenblauinjektion kaum deutlich färbt. Dagegen fand *Herter*[1]), daß sich die Hirnrinde mit Äther narkotisierter Katzen blau färbt und diese Erscheinung ist offenbar als Ausdruck des verminderten Sauerstoffbedürfnisses narkotisierter Gewebe zu betrachten.

Viel Arbeit wird ferner erforderlich sein, um den Färbemethoden des Nervensystems, welche bei der anatomischen Durchforschung desselben eine so gewaltige Rolle spielen, eine befriedigende chemische Deutung zu geben.

So beruht z. B. die *Marchische* Färbung, d. h. eine in degenerierten Nervenfasern durch eine Mischung von Osmiumsäure und *Müllerscher* Flüssigkeit hervorgerufene schwarze Färbung, anscheinend darauf, daß die in den Lecithiden enthaltenen hohen ungesättigten Fettsäuren, wie die Ölsäure und die Kephalinsäure, bei der Degeneration in Freiheit gesetzt und der Einwirkung der Osmiumsäure leichter zugänglich werden. Dabei findet eine Reduktion von Osmiumtetroxyd statt[2]). Unbekannt ist dagegen beispielsweise die chemische Natur der »Nißlsäure« und der »Fibrillensäure« *Bethes*[3]), d. h. jener Substanz, welche die Grundlage der durch die *Nißlsche* Färbung hervortretenden Körnchen, beziehungsweise der durch die basischen Farbstoffe färbbaren fibrillären Elemente des Achsenzylinders bildet.

Unaufgeklärt ist ferner die Natur der sogenannten »Polarisationsbilder« im Nerven. *Bethe*[4]) fand, daß ein einige Minuten von einem konstanten elektrischen Strome durchflossener Frosch-

1) C. A. Herter, Z. f. physiol. Chemie **42**, 496 (1904).

2) Vgl. W. D. Halliburton, Biochemistry of Muscle and Nerve. London, John Murray (1904), 140.

3) A. Bethe, Allgem. Anat. u. Physiol. des Nervensystems. Leipzig (1903).

4) A. Bethe (Physiol. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol., Schmiedeberg-Festschrift 575 (1908), vgl. auch Zeitschr. f. Biol. **52**, 146 (1909).

nerv bei nachfolgender Fixierung mit Alkohol und Färbung mit basischen Farbstoffen eine Verstärkung der Färbbarkeit an der Kathode, eine Verminderung derselben an der Anode aufweist. Abgestorbene, durch Wärme oder Ammoniakdämpfe abgetötete oder durch Narkotika unerregbar gemachte Nerven lassen die Polarisationsbilder vermissen. Wird aber in einem narkotisierten Nerven durch Übertragung in physiologische Kochsalzlösung die Erregbarkeit wiederhergestellt, so kehrt auch wieder die Möglichkeit zurück, ein Polarisationsbild zu produzieren. *Bethe* hält daher das letztere für den morphologischen Ausdruck des *Pflügerschen* Elektrotonus und nimmt an, daß eine in den Nervenfasern vorhandene färbbare Substanz durch den elektrischen Strom eine räumliche Verlagerung erfährt, (wobei einer erhöhten Färbbarkeit an der Kathode eine erhöhte Erregbarkeit entspricht), während *Seemann*[1]) die Spezifizität der Erscheinung und die Richtigkeit dieser physiologischen Deutung bestreitet.

Das chemische Verhalten markhaltiger und markloser Nervenfasern ist von *Falk* im Laboratorium *Hofmeisters*[2]) geprüft worden, indem dieser den Nervus ischiadicus vom Menschen mit Milznerven vom Rinde verglich. Die markhaltigen Nervenfasern enthalten allerdings viel mehr benzollösliche Substanzen. Doch scheint der Unterschied nur ein quantitativer und kein qualitativer zu sein.

Alles in allem begegnen wir im Bereich der Chemie der Nervensubstanz zwar manchen gesunden Ansätzen, aber kaum irgendwo einem einigermaßen abgeschlossenen Wissensgebiete. Bedenkt man, welche ungeheure Summe von Detailarbeit bei der morphologischen Durchforschung der normalen und der pathologisch veränderten Nervensubstanz bereits geleistet ist und noch täglich geleistet wird, während die chemische Forschung hier noch kaum über die ersten Anfänge hinausgelangt ist, so wird man sich über das gegenwärtig obwaltende Mißverhältnis in der Mobilisierung wissenschaftlicher Arbeitskräfte ohne weiteres klar. Allerdings muß zugestanden werden, daß die Vorbildung zum Färben und mikroskopischen Untersuchen von Rückenmarksschnitten u. dgl.

1) J. Seemann (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. **53**, 287 (1910).
2) Falk (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Biochem. Z. **13**, 153 (1908).

wesentlich leichter und bequemer erreichbar ist, als die viel kompliziertere chemische Schulung.

Verbreitung des Cholins im Organismus.

Wir können das Gebiet der Phosphatide nicht verlassen, ohne ein physiologisch sehr interessantes Zersetzungsprodukt derselben berührt zu haben: das Cholin, welches beim Zerfalle von Lecithin und ähnlich konstituierter Substanzen mit größter Regelmäßigkeit auftritt.

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die intravenöse Injektion von Auszügen aus manchen frischen Organen eine ausgesprochene Blutdrucksenkung bewirkt[1]). Nachdem nun *Lohmann*[2]) auf das Vorkommen von Cholin in der Nebenniere und auf seinen Antagonismus der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins gegenüber hingewiesen hatte, ist von meinem Kollegen *C. Schwarz*[3]) und mir der Nachweis erbracht worden, daß die Blutdrucksenkung, welche nach Injektion von Schilddrüsenextrakten zur Beobachtung gelangt, mit dem Cholin zusammenhängt; ähnliches wurde gleichzeitig und unabhängig von uns auch von *Lohmann*[4]) beobachtet. Wir[5]) haben ferner gezeigt, daß Cholin auch in Darmextrakten vorkommt und daß zum mindesten ein Teil der »Sekretinwirkung«, d. h. des Vermögens von Darmextrakten, bei intravenöser Injektion Pankreassekretion auszulösen, mit ihrem Cholingehalte in Zusammenhang steht.

Das Cholin ist ferner in lymphatischen Organen[6]), im Pankreas, Ovarium, Hoden und in der Niere[7]), in der Plazenta[8]), im Fleische[9]),

1) Vgl. Swale Vincent and Sheen, Journ. of Physiol. **29**, 242 (1903).

2) A. Lohmann (Physiol. Inst. Marburg), Pflügers Arch. **118**, 215 (1907); **128**, 142 (1909).

3) O. v. Fürth und C. Schwarz, Verh. d. 25. Kongr. f. innere Med., 1908, S. 404 und Pflügers Arch. **124**, 361 (1908).

4) A. Lohmann, Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. der Naturwissenschaften, Marburg, 15. Mai 1908.

5) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. **124**, 427 (1908).

6) C. Schwarz und R. Lederer, Pflügers Arch. **124**, 353 (1908).

7) J. Gautrelet, Compt. rend. **148**, 995 (1909) und Physiol. Kongreß, Wien 1910.

8) R. Böhm, Arch. f. exper. Pathol. **19**, 87 (1885).

9) F. Kutscher, Z. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußm. **11**, 582 (1907).

im Gehirne[1]), im Blutserum[2]) und der Galle[3]) gefunden worden: Kurz es ist ein ganz allgemein verbreiteter Organbestandteil.

Verfahren der quantitativen Cholinbestimmung.

Um gewisse Zweifel zu beseitigen, die von verschiedenen Seiten hinsichtlich des Vorkommens des Cholins in Organextrakten geäußert worden waren, habe ich einen japanischen Kollegen, Professor *Kinoshita*[4]), veranlaßt, ein Verfahren der quantitativen Cholinbestimmung auszuarbeiten. Dasselbe beruht auf der *Lohmannschen* Darstellungsmethode, wobei das aus den Geweben extrahierte Cholin mit einem Basenfällungsmittel niedergeschlagen und schließlich als Goldsalz rein dargestellt wird. Es wurde aber überdies in der zur Wägung gebrachten Goldverbindung, zur Kontrolle ihrer Reinheit, auch der Gehalt an Methylgruppen nach dem Verfahren von *Herzig* und *Meyer* quantitativ bestimmt. Bei der Darstellung der Goldverbindung müssen gewisse Kautelen, wie Lichtabschluß und Trocknung im Vakuum bei niedriger Temperatur, sorgfältig eingehalten werden, um große Verluste zu vermeiden. In den so untersuchten verschiedenen Organen des Rindes fand sich ein Cholingehalt von 0,01—0,03%.

Bild der Cholinvergiftung.

Bei Untersuchung des Cholins erwies sich dieses als eine sehr differente Substanz. Die Injektion erzeugt schon in geringen Dosen ein charakteristisches Vergiftungsbild: Man beobachtet eine starke Blutdrucksenkung, Ungerinnbarkeit des Blutes, heftige Darmperistaltik, zuweilen Krämpfe, sowie stets eine lebhafte Sekretion von Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Galle und Tränenflüssigkeit. Die Blutdrucksenkung ist durch eine Gefäßerweiterung und eine Blutstauung im Herzen bedingt. Nach vorangegangener Atropinisierung bewirkt das Cholin statt einer Blutdrucksenkung eine Blutdrucksteigerung. Dieselbe ist vielleicht durch eine Lähmung der dilatatorischen Elemente in der Gefäßwand bedingt, wodurch ein konstriktorischer Effekt auf glatte Muskeln in den Vordergrund tritt. Am isolierten Darme oder Uterus entfaltet das Cholin eine physostigminartige Wirkung. Es ist nicht ganz klargestellt, inwieweit ein Teil des Vergiftungs-

1) Swale Vincent und Cramer, Journ. of Physiol. **30**, 143 (1904).
2) E. Letsche, Z. f. physiol. Chemie **53**, 31 (1907).
3) O. Jacobsen, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 1026 (1873).
4) T. Kinoshita (Physiol. Inst. Wien), Pflügers Arch. **132**, 607 (1910).

bildes mit der durch die Gefäßerweiterung bedingten Hirnanämie unmittelbar zusammenhängt[1]).

Nun ist aber behauptet worden, daß die beschriebenen Wirkungen, insbesondere auch die Blutdrucksenkung vielleicht doch nicht dem Cholin als solchen, sondern einem Umwandlungsprodukte desselben angehören, das so leicht aus dem Cholin entsteht, daß nur besondere Vorsichtsmaßregeln die Entstehung desselben hintanzuhalten vermögen. Reines Cholin, das frisch umkristallisiert und vor Licht und Luft geschützt worden ist, sollte angeblich stets eine Erhöhung des Blutdruckes bewirken und wenig giftig sein[2]). *Modrakowski* spricht von muskarinähnlichen Wirkungen, und es wäre sicherlich sehr naheliegend, das »Vasodilatin« *Popielkis*, d. h. jenes in Organextrakten enthaltene basische Agens, welches Blutdrucksenkung und Drüsensekretionen auslöst, als Umwandlungsprodukt des Cholins aufzufassen. Es ist daher nicht ohne weiteres verständlich, warum *Popielski* in einer seiner letzten Mitteilungen hervorhebt, das »Vasodilatin« habe mit zersetztem Cholin nichts zu tun, während er andererseits feststellt, daß beim Aufbewahren reinen Cholins eine blutdruckherabsetzende Substanz auftritt[3]). Vielleicht kommen bei Untersuchung der Blutdruckwirkung von Organextrakten allerdings daneben auch Basen einer anderen Klasse in Betracht, wie z. B. das Imidazolyläthylamin, (s. o. S. 39) welches in Extrakten der Darmschleimhaut gefunden worden ist[4]).

Vasodilatin.

1) G. Modrakowski (Inst. experim. Pharm. Lemberg), Pflügers Arch. **124**, 601 (1908); **133**, 291 (1910). L. Popielski, ibid. **128**, 191, 222 (1909). F. Müller, ibid. **134**, 289 (1910) und Med. Klinik (1910), 22. E. Abderhalden und F. Müller, Z. f. physiol. Chemie **65**, 420 (1910). J. Pal, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 1 (1910).

2) L. Popielski, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 925 (1910). F. H. Boruttau, Mitteil. auf der Tagung d. deutsch. physiol. Ges. Würzburg 1909. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 291 (1909), vgl. auch die anschließenden Diskussionsbemerkungen.

3) L. Popielski, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 926, (1910) Anmerkung, Z. f. physiol. Chemie **70**, 250 (1910) und Gazeta lekarksa Aug. 1910, zit. Zentralbl. f. die ges. Biol. 1910, Nr. 2512.

4) G. Barger und H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 499 (1910).

Was nun aber die Frage betrifft, in welchem Sinne das Cholin tatsächlich den Blutdruck beeinflußt, hat *Reid Hunt*[1]) bei seinen überaus gründlichen Untersuchungen an beinahe 200 verschiedenen Cholinderivaten regelmäßig nur Blutdrucksenkung gefunden. Ebenso erhielten *L. B. Mendel* und *Underhill*[2]), sowie *Lohmann*[3]) mit sehr sorgfältig gereinigten Präparaten eine Drucksenkung. *J. Pal*[4]) fand je nach Art der Narkose Blutdruckerhöhung oder Erniedrigung.

Schließlich ist diese Frage, die so viel Staub aufgewirbelt hat, durch eine neuerliche Untersuchung von *Abderhalden* und *Franz Müller*[5]), wie ich glaube, endgültig erledigt worden.

»Das Ergebnis unserer neuen Versuchsreihe ist,« schreiben die Genannten, »daß die Höhe der Dosis, die Art der Narkose, begleitende Nebenumstände von erheblichem Einflusse auf die Art der Blutdruckwirkung des Cholins sind. Dosen von etwa 1 mg pro Kilo wirken auch bei sicher nicht reinem Cholinchlorid nur blutdrucksenkend. Das Vorhandensein von Verunreinigungen ist aus dem Verlaufe der Blutdruckskurve allein nicht zu erschließen. Wir müssen daher bei unserer früher geäußerten Meinung bleiben, daß die typische Wirkung des Cholins, d. h. kleiner wirksamer Mengen, die Blutdrucksenkung ist..... Es schien uns schließlich der Wissenschaft wenig dienlich zu sein, durch immer wieder aufgenommene Versuche Befunde zu erheben, denen von *Popielski* und seiner Schule doch widersprochen werden konnte. Der einfachste Weg, eine vollständige Klärung der ganzen Fragestellung herbeizuführen, war durch einer wechselseitigen Austausch der Cholinpräparate gegeben..... Wir hatten beiderseits unreine Präparate (Trimethylamingeruch!) in Händen. Uns ergaben sie Blutdrucksenkung, *Popielski* erhielt mit diesen unreinen Präparaten Blutdruckerhöhung..... Aus dieser Fest-

1) R. Hunt and R. de Taveau, Journ. of Pharmakol. and experim. Ther. **1**, 303 (1909).

2) L. B. Mendel und F. P. Underhill, Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 7 (1910).

3) A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, Mai 1911.

4) J. Pal, Zeitschr. f. exper. Pathol. **9**, 191 (Aug. 1911).

5) E. Abderhalden und F. Müller, Z. f. physiol. Chemie **74**, 252 (Sept. 1911).

stellung ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß nicht die angewandten Präparate die Ursache der verschiedenartigen Resultate sind, sondern daß die verwendete Dosis und die Art der Versuchsanordnung das Entscheidende ist.«

Cholinderivate.

Hans Horst Meyer erwähnt, daß das Cholin die Magenperistaltik unvergleichlich viel schwächer steigert, als das (die autonomen Apparate sehr stark erregende) Neurin $\begin{matrix}CH_3\\CH_2\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!N\!<\!\begin{matrix}OH\\CH{=}CH_2,\end{matrix}$ welches z. B. durch Bakterienwirkung aus Cholin hervorgeht und von *Lohmann* neben demselben in den Nebennieren gefunden worden ist. *Meyer* meint, das Neurin könne gelegentlich sehr wohl die Ursache einer gesteigerten Lebhaftigkeit der Magendarmbewegungen beziehungsweise eines erhöhten Vagustonus sein[1]). Auch ist es höchst wahrscheinlich, daß das aus Darmextrakten gewonnene, neuerdings sogar in den Handel gebrachte »Peristaltik-Hormon« *Zuelzers*[2]) (ebenso wie das »Motilin« von *Enriquez* und *Hallion*) dem Cholin, beziehungsweise Umwandlungsprodukten desselben seine Wirksamkeit verdankt[3]).

Das Cholin steht dem physiologisch sehr wirksamen, im Fliegenpilze enthaltenen Muscarin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!N\!<\!\begin{matrix}OH\\CH_2.COH\end{matrix}$ nahe. Auch hat uns eine neue wertvolle Untersuchung von *R. Hunt* und *Taveau*[4]) in Washington gelehrt, daß manche Derivate des Cholins äußerst giftig sind. So gehört das Acetylcholin, welches bereits in Dosen von 0,00000001 Gramm pro Kilo Tier einen Abfall des Blutdruckes bewirkt, zu den wirksamsten Substanzen, die wir überhaupt kennen.

So scheint es mir denn nicht unwahrscheinlich, daß dem Cholin und seinen Derivaten in der Pathologie und Pharmakologie der Zukunft eine wichtige Rolle beschieden sein dürfte.

Man hatte bereits gehofft, durch den Nachweis von Cholin

---

1) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakol. S. 160 (1910).

2) Zuelzer, Dohrn und Marxer, Berliner klin. Wochenschr. **66** 2065 (1908).

3) L. Popielski, Pflügers Arch. **128**, 203 (1909).

4) Reid Hunt und R. de Taveau, Journ. of Pharm. and exper. Ther. **1**, 303 (1909) und Hygienic Laboraty Bulletin, Nr. 73. Washington (1911).

in der Cerebrospinalflüssigkeit einen Anhaltspunkt für das Vorhandensein schwerer degenerativer Erkrankungen des Nervensystems erbringen zu können, und hat ferner diese Base als einen Faktor in der Ätiologie der Epilepsie in Betracht gezogen. Doch kann man nicht behaupten, daß, abgesehen von zahlreichen Publikationen, dabei einstweilen viel herausgekommen wäre[1]).

Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin.

Der Umstand, daß das Cholin den Blutdruck herabsetzt, dem Adrenalin sonach entgegengesetzt wirkt, hat manche Autoren auf den Gedanken gebracht, daß ein physiologischer Antagonismus zwischen diesen beiden Substanzen besteht: beide sollten auf dem Wege »innerer Sekretion« in das Blut gelangen und die Aufgabe erfüllen, durch zweckmäßig dosierte Gegenwirkung den Gefäßtonus auf der richtigen Höhe zu erhalten[2]). Dazu muß nun allerdings bemerkt werden, daß zwischen einer solchen Vorstellung und dem bisher erbrachten Nachweise, daß verschiedenen Organen eine blutdruckherabsetzende Substanz, welche dem Cholin nahe steht, durch Extraktionsmittel entzogen werden kann, noch eine ganze Welt von unbewiesenen Annahmen liegt.

Auch bitte ich Sie, folgendes zu überlegen: Wir kennen zwar die Spaltungsvorgänge bei der Verdauung von Lecithiden nicht genau. Jedenfalls wird dabei aber Cholin in Freiheit gesetzt[3]), und es ist nicht ohne weiteres einzusehen, warum diese gegen kochendes Barytwasser resistente Substanz nicht wenigstens teilweise als solche zur Resorption gelangen sollte. Wenn nun aber lecithinreiche Nahrung verdaut wird, so können dabei vermutlich Cholinmengen in das Blut gelangen, die ganz unvergleichlich größer sind als jene Quanten, welche angeblich von den Organen durch »innere Sekretion« geliefert werden, um im physiologischen Widerspiele mit dem Adrenalin den Gefäßtonus zu regulieren. Welche ungeheuere Gefahr für diesen letzteren und damit auch für das Leben des Individuums müßte also z. B. entstehen, wenn ein Mensch eine so lecithinreiche Nahrung, wie es etwa

1) A. Rieländer, Gynäkol. Rundschau (1907), 530. D. Handelsmann, Z. f. Nervenheilk. **35**, 428 (1908). F. Kutscher und F. Rieländer, Monatsschr. f. Geburtsh. **25**, 819 (1908). M. Kauffmann, Neurol. Zentralbl. **27**, 260 (1908). W. Webster, Biochem. Journ. **4**, 117 (1909).

2) J. Gautrelet, Journ. de Physiol. **11**, 227 (1909).

3) B. Slowtzoff, Hofmeisters Beitr. **7**, 508 (1906).

eine Portion »Hirn mit Ei« ist, zu sich genommen hat. Und doch weiß die praktische Erfahrung nichts von derartigen Fährlichkeiten zu berichten.

Ich meine also, daß wir hier, wie überall, gut daran tun werden, unsere physiologischen Theorien so einzurichten, daß dieselben zu den Erfahrungen des täglichen Lebens nicht in direktem Widerspruche stehen.

IX. Vorlesung.

Blutgerinnung.

Bevor wir nunmehr in der Betrachtung des chemischen Aufbaues von Gewebsteilen und Geweben weitergehen, muß sich unsere Aufmerksamkeit zunächst dem Blute zuwenden, jenem geheimnisvollen Medium, das, wenn es auch nicht, wie man einst gemeint hatte, der Sitz des Lebens selbst ist, doch alles Lebende durchtränkt und mit dem für sein Gedeihen erforderlichen Nährmateriale versieht.

Diese erste Vorlesung, die wir dem Blute widmen, soll den Vorgängen der Blutgerinnung gelten, einer ebenso rätselhaften wie auffälligen Erscheinung, die so recht geeignet ist, auch dem Laien ad oculos zu demonstrieren, daß Blut »ein ganz besonderer Saft« sei.

Welche Anziehung das Problem der Blutgerinnung seit jeher auf den forschenden Menschengeist ausgeübt hat, ersieht man aus dem geradezu ungeheuren Umfange der einschlägigen Literatur. Ein Verzeichnis derselben in einer von *Morawitz* verfaßten Monographie[1]) umfaßt nahezu ein halbes Tausend Nummern. Man fragt sich unwillkürlich, ob man mit einem so unermeßlichen Aufwande an Forschungsarbeit einer postmortalen Veränderung nicht vielleicht allzu viel Ehre erwiesen hat. Darauf muß man wohl antworten, daß dies vielleicht für die Physiologen gilt, keinesfalls aber für die Pathologen. Vergegenwärtigen wir uns, welche Fülle wichtigster pathologischer Fragen das Gerinnungsproblem in sich schließt (Thrombose, Embolie, fibrinöse Pneumonie, kruppöse Membranen, exsudative und adhäsive Entzündung seröser Häute, Wundheilung, hämorrhagische Diathese usw.), so verstehen wir ohne weiteres, wieso es kommt, daß sich

1) P. Morawitz, Ergebn. d. Physiol. **4**, 307—422 (1906).

immer wieder Menschen finden, die mit zäher Beharrlichkeit der Natur dieselben neugierigen Fragen vorlegen, auf die sie bisher die Antwort in so konsequenter Weise verweigert hat.

Ich bezweifle sehr, daß heute irgendwo ein Mensch lebt, der das Gerinnungsproblem vollkommen beherrscht und alles Wissenswerte gelesen und assimiliert hat, was darüber geschrieben worden ist und was in einem wahren Wirbel von Namen, Begriffen, Abstraktionen, Definitionen und Widersprüchen den Kopf eines jeden Adepten, der sich darein vertieft, schwindeln macht. — Fürchten Sie darum nicht, daß ich Sie mit einer Auseinandersetzung dieser Materie allzusehr beschweren werde. Ich kann innerhalb der Grenzen, die diesen Vorlesungen gesteckt sind, gar nicht daran denken, den Entwicklungsgang der Gerinnungslehre vor Ihnen erstehen zu lassen und den vielen, vielen Forschern gerecht zu werden oder auch nur ihre Namen zu nennen, welche derselben ihre Arbeit gewidmet haben. Ich kann nichts anderes tun, als zu versuchen, den heutigen Stand der Gerinnungslehre in großen Zügen zu skizzieren. Wer eingehendere Belehrung wünscht, sei auf die vortrefflichen ausführlichen Monographien von *Morawitz* sowie auch auf den durch seine Klarheit ausgezeichneten Artikel verwiesen, den *Hammarsten*, einer der besten Kenner dieses Gegenstandes, demselben in seinem Lehrbuche gewidmet hat[1]).

Fibrinogen.

Beginnen wir mit der Betrachtung jenes Materiales, aus dem das Fibrin entsteht!

Es ist dies das Fibrinogen, ein globulinartiger, bei niedriger Temperatur koagulierender und durch Halbsättigung mit Kochsalz aussalzbarer Eiweißkörper. Auf dem Umstande, daß das Fibrinogen sehr leicht, und zwar noch vor Beginn der Globulinfällung von Ammonsulfat ausgesalzen wird, beruht eine Methode zur quantitativen Bestimmung desselben, die seinerzeit im

1) **Literatur über Blutgerinnung:** P. Morawitz, l. c. und Handb. d. Biochemie **2**, II, 40—69 (1909). O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie, 242 u. 294 ff., 7. Aufl. (1910), vgl. auch Boruttau, Nagels Handb. d. Physiol., Ergänzungsband 70—78, 1910. C. Oppenheimer, Die Fermente, S. 318—335, 3. Aufl. Leipzig 1910. L. Löb, Biochem. Zentralbl. **6**, 829, 889 (1907). P. Morawitz, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**, I, 222—280 (1911).

Hofmeisterschen Laboratorium ausgearbeitet worden ist[1]). Dieselbe hat es ermöglicht, die Bedingungen, unter welchen das Fibrinogen in vermehrter oder verminderter Menge im Blute auftritt, genauer kennen zu lernen. Schon den Ärzten vergangener Jahrhunderte war bei ihren erfolgreichen Bemühungen, ihre Patienten durch ausgiebige Aderlässe von allen Beschwernissen, die mit dem Erdendasein nun einmal untrennbar verbunden sind, endgültig zu befreien, die »Crusta phlogistica« namentlich bei entzündlichen Erkrankungen aufgefallen, ein speckiges, voluminöses Gerinnsel, das sich auf der Oberfläche eines vor der Gerinnung schnell sedimentierenden Aderlaßblutes bildet. Es hat sich nunmehr ergeben, daß der Fibringehalt des Blutes großen Schwankungen unterworfen ist. So hat man z. B. beim Erysipel, Scharlach, akuten Rheumatismus, bei Pneumonie und Staphylokokkeninfektionen verschiedener Art, ebenso auch bei Syphilis eine »Hyperinose« oder Vermehrung des Fibringehaltes im Plasma oft beobachtet, bei vielen anderen Infektionskrankheiten dagegen regelmäßig vermißt. Von der Meinung, das Fibrinogen stamme aus den zerfallenen Leukocyten, ist man abgekommen; denn abgesehen davon, daß die Menge der weißen Blutkörperchen diejenige des Fibrinogens nicht decken könnte, wird eine Vermehrung des letzteren bei der Leukämie vermißt. Als Ursprungsort des Fibrinogens scheint vor allem die Leber und das lymphoide Gewebe in Betracht zu kommen, der Darm vielleicht nur durch seinen Gehalt an letzterem[2]). Wird das Blut von Tieren nach *Magendie* und *Dastre* künstlich fibrinogenfrei gemacht, indem man es portionenweise aus der Ader läßt, defibriniert und wieder in das Gefäßsystem injiziert, so erfolgt innerhalb kurzer Zeit eine Neubildung des Fibrinogens.

Diese Regeneration des Fibrinogens soll jedoch, wie *Nolf* beim Frosche gezeigt hat, ausbleiben, wenn die Leber vorher exstirpiert worden ist. Auch soll die nach Leberläsionen verschiedener Art (wie z. B. nach Phosphorvergiftung, Injektion von Paraffin in die Arteria pancreatico-duodenalis, Anlegung einer

1) W. Reye, Inaug.-Dissert. Straßburg 1898.

2) Vgl. die Arbeiten von Langstein u. Meyer, Pfeiffer, P. Th. Müller, R. Winternitz, Morawitz u. Rehn, Mathews, Dastre. Doyon, Wolf u. a.

Eckschen Fistel) beobachtete Gerinnungshemmung zum mindesten teilweise auf Fibrinogenmangel zu beziehen sein[1]).

Fibrinoglobulin.

Im geronnenen Blute findet sich das »Fibrinoglobulin« *Hammarstens*. Die Annahme, daß sich das Fibrinogen bei seiner Gerinnung in diese Substanz und in Fibrin spalte, ist besonders durch die Untersuchungen von *Huiskamp* unwahrscheinlich geworden. Es scheint, daß es sich vielmehr um einen präformierten Plasmabestandteil handelt, vielleicht auch um eine lockere Bindung zwischen Fibrinoglobulin und Fibrinogen[2]).

Die Blutgerinnung beruht nun darauf, daß das Fibrinogen, das im Plasma in feiner Verteilung enthalten ist, sich in fester Form geronnen abscheidet.

Als Ursache dieser Gerinnung wird seit *Buchanan* und *Alexander Schmidt* im allgemeinen ein fermentatives Agens, das »Fibrinferment«, angesehen.

Auf die mannigfachen älteren theoretischen Vorstellungen über die Wirkungsart desselben, die insbesondere an die Namen von *A. Schmidt*, *Pekelharing*, *Wooldridge*, *Lilienfeld*, *Arthus* usw. geknüpft sind, gehe ich hier nicht ein, sondern begnüge mich damit, Ihnen die moderneren Vorstellungen zu entwickeln, zu denen *Morawitz*[3]) einerseits, *Spiro* und *Fuld*[4]) andererseits hinsichtlich der Entstehung des Fibrinfermentes gelangt sind.

Gerinnungstheorie von Morawitz und Fuld-Spiro.

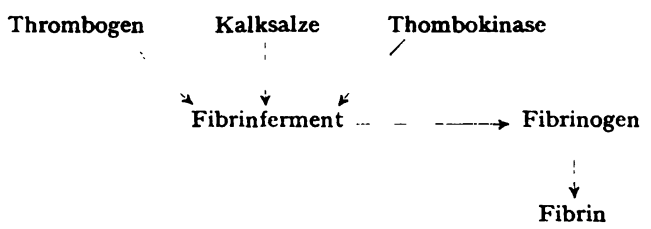
Nach den im großen und ganzen untereinander übereinstimmenden Ansichten dieser Autoren wäre die Entstehung des Fibrinfermentes (Thrombins) ein komplizierter Vorgang, bei dem mindestens dreierlei Faktoren beteiligt sind: das Thrombogen (= Plasmozym), die Thrombokinase (= Cytozym) und Kalksalze. Das fertige Ferment wäre dann erst befähigt, das Fibrinogen zur Gerinnung zu bringen. Der Gerinnungsvorgang würde demnach durch folgendes Schema veranschaulicht:

1) Vgl. Doyon, Morel und Kareff, C. R. Soc. de Biol. **60**, 681, 860, 862 (1906) und Journ. de Physiol. **8**, 783 (1906).

2) Vgl. die Arbeiten von O. Schmiedeberg, W. Heubner (Z. f. physiol. Chemie **45**, 355 [1905] und Arch. f. exper. Pathol. **49**, 229 [1902]), Patein (C. R. Soc. de Biol. **60**, 346, 470 [1906]), W. Huiskamp (Physiol. Labor. Utrecht) (Z. f. physiol. Chemie **44**, 182 [1905]; **46**, 273 [1905]).

3) P. Morawitz, Hofmeisters Beitr. **4**, 381 (1904); **5**, 133 (1904) und Arch. f. klin. Med. **79**, 1 (1904).

4) E. Fuld und K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 171 (1904).



Rolle der Kalksalze.

Was zunächst die Rolle des Kalkes betrifft, ist die Notwendigkeit desselben für den Gerinnungsvorgang insbesondere von *Arthus* und *Pagès* betont worden. Auch wissen wir, daß kalkfällende Salze, wie das Natriumfluorid, Oxalate und Zitrate gerinnungshemmend wirken. Im Sinne obiger Anschauungen wäre die Anwesenheit von Kalksalzen nur für die erste, nicht aber für die zweite Phase des Gerinnungsvorganges notwendig. Auch ist dies nicht etwa in dem Sinne zu verstehen, daß das Fibrinferment eine »Kalkverbindung« sei. Es ist vielmehr gezeigt worden, daß eine kalkfreie Fibrinogenlösung durch kalkfreies fertiges Fibrinferment zur Gerinnung gebracht werden kann[1]).

Thrombogen.

Betrachten wir nunmehr die anderen Faktoren, welche im Sinne der erörterten Theorie bei der Gerinnung in Betracht kommen: Da wäre nun zunächst das Thrombogen, das *Morawitz* jetzt für einen Bestandteil des zirkulierenden Blutes ansieht, (während er früher der Meinung gewesen ist, daß es aus geformten Elementen, insbesondere aus den Blutplättchen stamme). Nach *Nolf* dürfte das Thrombogen wahrscheinlich in der Leber gebildet werden. Von den zur Gerinnung erforderlichen Faktoren würden dementsprechend drei (das Fibrinogen, die Kalksalze und das Thrombogen) im strömenden Blute vorgebildet sein[2]). Es fehlt darin nur ein Faktor: die Thrombokinase.

Man hat die Blutgerinnung von jeher mit der Unversehrtheit der Leukocyten und Blutplättchen in Zusammenhang gebracht und die vielfach gemachte Beobachtung, daß das Blut

1) Vgl. insbesondere die Arbeiten von Hammarsten, Arthus, Pagès, Green, Ringer u. Sainsbury, Pekelharing, Lilienfeld, Wooldridge, Sabatani, Horne, Fleig u. Lefèbre. Nach Collingwood (Journ. of Physiol. **38**, Proc. Physiol. Soc. 79 [1909]) sollen Calciumionen für die Blutgerinnung nicht unbedingt notwendig sein.

2) Vgl. dagegen: L. I. Rettger, Amer. Journ. of Physiol. **24**, 406 (1909) (der die Existenz präformierten Thrombogens im Blute leugnet).

ungeronnen bleibt, solange es mit dem gänzlich intakten Gefäßendothel in Berührung steht oder wenn es sehr vorsichtig unter Öl oder in paraffinierten Gefäßen aufgefangen wird, auf eine den Gerinnungsvorgang begleitende Schädigung dieser korpuskulären Elemente bezogen. Im Sinne der in Rede stehenden Theorie würde nun die Thrombokinase (ein thermolabiles und durch Alkohol fällbares Agens unbekannter Art) aus zelligen Elementen stammen, und zwar aus Leukocyten, Blutplättchen, jedoch auch aus Gewebszellen[1]).

Was die Blutplättchen anbelangt, haben zahlreiche Beobachter dieselben zur Blutgerinnung in Beziehung gebracht; diese scheint auch in der Tat unter dem Einflusse der Blutplättchen rascher und stärker einzutreten. Doch ist wohl zu beachten, daß die Gerinnung auch bei Abwesenheit derselben erfolgen kann, wie dies im Blute mancher Vögel sowie in der Lymphe beobachtet worden ist. Man hat ferner bemerkt, daß Blutplättchen-Emulsionen nach einiger Zeit spontan eine gelatinöse Gerinnung erfahren[2]). Die im Verlaufe von perniziösen Anämien sowie von Purpura hämorrhagica gelegentlich beobachtete verminderte Gerinnbarkeit des Blutes ist auch mit einer starken Verminderung der Blutplättchenmenge in Zusammenhang gebracht worden. Die Blutplättchen sind äußerst labile Gebilde und namentlich gegen Alkali höchst empfindlich. *Deetjen*[3]) hat, um lebende Blutplättchen bequem beobachten zu können, Blut aus einem Einschnitt in die Fingerbeere auf einen Objektträger und unter ein Deckgläschen aus Quarz gebracht, da schon die vom gewöhnlichen Glase abgegebenen minimalen Alkalimengen schädlich wirken können. Auch wird behauptet, daß die normale Blutgerinnung damit in Zusammenhang steht, daß das Blut beim Austritte aus den Gefäßen durch Abgabe von Kohlensäure alkalisch wird,

Blutplättchen.

1) Vgl. die Arbeiten von Bizzozero, Hayem, Lilienfeld, Schwalbe, Delezennes, Bürker (Pflügers Arch. **102**, 36), Vinci u. Christoni (Arch. internat. de Physiol. **8**, 104 [1909]), Le Sourd et Pagniez (Journ. de Physiol. **11**, 1 [1909]).

2) Schittenhelm und Bodong, Arch. f. exper. Pathol. **54**, 222 (1906).

3) H. Deetjen (Inst. für Krebsforschung), Z. f. physiol. Chemie **63**, 1 (1909).

weswegen es auch gelingen soll, die Gerinnung hintanzuhalten, wenn man das frische Blut mit einer Kohlensäureatmosphäre überlagert.

Rolle der Leukocyten.

Außerordentlich zahlreich sind die Angaben über die Beteiligung der Leukocyten beim Gerinnungsvorgange. Während aber die älteren Autoren dabei meist einen Zerfall der Leukocyten im Auge hatten, wurde später ein Austritt von Zellbestandteilen (»Plasmoschise« nach *Löwit*) bzw. ein sekretorischer Vorgang[1]) in Betracht gezogen. Recht instruktiv sind in dieser Hinsicht Beobachtungen über den Gerinnungsvorgang bei Wirbellosen[2]). So hat man bei manchen Echinodermen und Crustaceen bemerkt, daß die amöboiden Blutzellen sich zunächst agglutinieren, einander gegenseitig mit ausgestreckten Fortsätzen festhalten und zu einer Art Plasmodium verschmelzen, worauf sich erst darin ein Netzwerk von Fibrinfäden um sie herum bildet. *Ducceschi*[3]) sah, daß die mit Kokain narkotisierten Leukocyten sich nicht agglutinierten, sich vielmehr mit eingezogenen Pseudopodien zu Boden senkten.

Thrombokinasen und zymoplastische Substanzen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß man nicht nur aus Leukocyten und Blutplättchen, sondern auch aus anderen Organen, am reichlichsten anscheinend aus kernreichen Geweben Thrombokinasen extrahieren kann[4]). Angaben über dieselben kommen unter den verschiedensten Namen in der Literatur in großer Zahl vor; z. B. gehören die »Gewebsfibrinogene« von *Wooldridge*, das Cytozym von *Fuld* und *Spiro*, die Koaguline von *Leo Loeb*, die thromboplastischen Substanzen von *Nolf* hierher[5]). *L. Loeb* spricht ihnen eine gewisse Spezifität zu, insofern

1) Vgl. insbesondere die Arbeiten von Arthus und Dastre.

2) Vgl. die **Literatur über Gerinnungsvorgänge bei Wirbellosen:** O. v. Fürth, Vergleich. chem. Physiol. der niederen Tiere. S. 46 u. 84ff. Jena 1903, sowie zahlreiche Publikationen von Leo Loeb und dessen Sammelref. Biochem. Zentralbl. **6**, 829, 866 (1907), vgl. auch L. Loeb, Pflügers Arch. **131**, 465 (1910).

3) Ducceschi, Arch. ital. de Biol. **39**, 211 (1903) und Hofmeisters Beitr. **3**, 381 (1903).

4) Vgl. auch die Angaben von Th. R. Boggs, Arch. f. klin. Med. **79**, 547 (1904), über den Kinasegehalt in den Blutkörperchen.

5) L. Loeb, Hofmeisters Beitr. **9**, 185 (1907), Virchows Arch. **176**, 10 (1904) u. a. O. L. Loeb und M. S. Fleisher, Biochem. Z. **28**, 169 (1910).

»Koaguline« der einen Tierart dem Fibrinogen einer anderen gegenüber versagen können; auch scheinen Gewebskoaguline mit den Leukocytenkoagulinen nicht ganz identisch zu sein[1]). Es wäre wohl heute noch eine vergebliche Mühe, so mangelhaft charakterisierte Dinge in ein System bringen zu wollen. Immerhin hebt sich wenigstens eine Kategorie, diejenige der vielgenannten »zymoplastischen Substanzen« von *Alexander Schmidt*, (insofern dieselben alkohollöslich und hitzebeständig sind), von den alkoholunlöslichen und thermolabilen Thrombokinasen scharf ab.

Die Wirkung der Thrombokinasen läßt sich vielfach an der Bildung intravaskulärer Gerinnungen nach intravenöser Injektion von Gewebsextrakten demonstrieren. Einen hierher gehörigen lehrreichen Versuch hat auch *Delezennes* angegeben: Wird Vogelblut derart aufgefangen, daß jede Berührung desselben mit den Geweben vermieden wird, so gelingt es, aus demselben ein Plasma durch Zentrifugieren zu gewinnen, das bis zur beginnenden Fäulnis ungeronnen aufbewahrt werden kann. Wird jedoch diesem Plasma etwas Gewebssaft hinzugefügt, so gerinnt es alsbald, und es läßt sich zeigen, daß die Gerinnung in jenen Regionen einsetzt, wo sich Anhäufungen von Leukocyten finden.

Eine interessante Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus ist die Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach hochgradigen Blutverlusten. Die Rettung gar manches Verwundeten, dessen rotes Lebensnaß aus einem verletzten Blutgefäße unrettbar versickert wäre, ist dieser Einrichtung zu danken, deren Mechanismus von *van der Velden*[2]) dahin gedeutet wird, daß der Blutverlust Hydrämie bewirkt, und daß die Gewebsflüssigkeit, welches in die Gefäße einströmt, um dieselben zu füllen, viel Thrombokinase mit hineinschwemmt.

Schwerer zu deuten sind Beobachtungen über die hämostyptische Wirkung der Gliederabschnürung. Seit den Zeiten der hippokratischen Schule ist venöse Stauung zu Zwecken der Blutstillung verwandt worden. *Van der Velden* konnte nun

---

1) Vgl. auch die Arbeiten von Buchanan, Rauschenbach, Foà u. Pellacani u. a.

2) R. v. d. Velden, Arch. f. exper. Pathol. **61**, 37 (1909).

tatsächlich nicht nur in dem Kapillarblute der teilweise gestauten Extremität, sondern auch in demjenigen des freien Rumpfkreislaufes eine starke Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nachweisen. Es scheint, daß die temporäre Abbindung von Gliedmaßen zu jenen therapeutischen Maßnahmen zählt, die bei richtiger Anwendung zu praktischen Erfolgen führen können[1]), daher einige Aufmerksamkeit verdienen.

Es lag nahe, den Versuch zu machen, Präparate von »Thrombokinase« zur Blutstillung zu verwenden. *Batelli*[2]) hat solche kürzlich in der Weise dargestellt, daß er Wasserextrakte aus tierischen Lungen mit Essigsäure fällte, sodann den Niederschlag, mit Soda genau neutralisiert und mit etwas Alkohol vermengt, bei niedriger Temperatur trocknete. Die Anwendung zur Blutstillung erfolgt in der Weise, daß man einen mit dem Pulver bestäubten Tampon auf die Wunde drückt.

Es sind gegen die eben erörterte Blutgerinnungstheorie mancherlei Einwände geltend gemacht worden, so von *Pekelharing*[3]) u. a. Die Fortschritte der Kolloidchemie, insbesondere der Lehre von der gegenseitigen Ausfällbarkeit von Kolloiden in Abhängigkeit von ihrer elektrischen Ladung, konnten auch auf die Vorstellungen über das Wesen der Blutgerinnung nicht ohne Einfluß bleiben. Meiner Empfindung nach bedeutet der Übergang von der chemischen Schematisierung zu einer physikalisch-chemischen Auffassung des Problems, wie er insbesondere in den Arbeiten von *Nolf*[4]) und von *Rettger*[5]) zum Ausdrucke gelangt, einen ganz wesentlichen Fortschritt.

Nolfsche Gerinnungstheorie.

Man könnte dementsprechend, (anlehnend an Vorstellungen, die seinerzeit von *Spiro* und *Ellinger*[6]) entwickelt worden sind) annehmen, daß das Wesen der Blutgerinnung auf einer Störung eines an sich labilen Gleichgewichtes und der gegen-

1) R. van der Velden, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 483 (1911).

2) F. Batelli, C. R. Soc. de Biol. **68**, 789 (1910).

3) C. A. Pekelharing, Biochem. Z. **11**, 1 (1908).

4) A. Nolf (Laborat. de Physiol. Liége), Arch. internat. de Physiol. **5**, 1, 115, 306 (1908); **7**, 280, 379, 411 (1909).

5) L. Rettger (Physiol. Laborat. Johns Hopkins Univers.), Amer. Journ. of Physiol. **24**, 406 (1909).

6) K. Spiro und A. Ellinger, Z. f. physiol. Chemie **23**, 121 (1897).

seitigen Ausfällung mehrerer Kolloide durch einander beruht. Seiner Menge nach steht dabei sicherlich das Fibrinogen weitaus im Vordergrunde. Unter Verwertung jenes umfangreichen Beobachtungsmateriales, welches in der Theorie von *Fuld-Spiro* und *Morawitz* seinen Ausdruck findet, könnte man das Thrombogen und Thrombozym als jene Kolloide ansehen, welche neben dem Fibrinogen hier in Betracht kommen und auch die gerinnungsbefördernde Wirkung der Kalksalze, von der ja die neuere Kolloidchemie so viel zu berichten weiß, spielt dabei offenbar mit. Es ist nun klar, daß ein so labiles Gleichgewicht, wie es eine Fibrinogenlösung im Plasma darstellt, durch die mannigfachsten physikalischen und chemischen Faktoren im Sinne einer verminderten oder erhöhten Stabilisierung beeinflußt werden kann; wir werden z. B. ohne weiteres verstehen, daß die Berührung mit den Unebenheiten einer Wandfläche, oder mit einem in dem Systeme auftretenden Niederschlage einer schwerlöslichen Substanz, oder aber der Zusatz eines so komplexen Substanzgemenges, wie es ein »zymoplastischer« Organextrakt ist, das Gleichgewicht zu stören geeignet ist. Ob allerdings in einem solchen Vorstellungskreise für den Begriff eines »Fibrinferments« überhaupt noch Platz ist, ist sehr fraglich. *Nolf* leugnet ein solches, und auch *Rettgers* Befund, demzufolge das »Thrombin« in wässeriger Lösung relativ thermostabil ist und sich aus inaktiv gewordenen Lösungen leicht reaktivieren läßt, spricht nicht zugunsten eines fermentativen Vorganges. Dagegen hat *Mellanby*[1]) kürzlich wiederum die Theorie von *Fuld-Spiro* und *Morawitz* gegenüber derjenigen von *Nolf* verfochten und ist für die fermentative Natur des Gerinnungsvorganges eingetreten.

Auch in den Anschauungen einiger anderer Autoren kommt das Bestreben deutlich zum Ausdrucke, die Fortschritte der Kolloidchemie der Lehre von der Blutgerinnung dienstbar zu machen.

So hält *Iscovesco*[2]) das Fibrinogen und das Fibrin für verschiedene Phasen ein und desselben Stoffes, wobei das Fibrinogen

1) J. Mellanby (Physiol. Laborat. Cambridge), Journ. of Physiol. **38**, 441 (1909).

2) H. Iscovesco, C. R. Soc. de Biol. **60** und **61** (1906).

das Hydrosol oder die lösliche Phase, das Fibrin das Hydrogel oder die unlösliche Phase darstellt. *Friedemann* und *Friedenthal*[1]) nehmen an, daß der Phase des eigentlichen Gerinnungsvorganges eine Phase vorangeht, wo durch die Einwirkung der gerinnungserregenden Agentien eine Änderung in der elektrischen Ladung des kolloidalen Systems hervorgerufen wird.

Glyzerinphosphorsaurer Kalk.

Ernst Freund[2]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei dem Gerinnungsvorgange neben den Eiweißsubstanzen und dem Kalk auch ein Phosphorsäurekomplex eine Rolle zu spielen scheine. Wird Lecithin mit alkoholischer Lauge verseift, die Lösung mit Calciumchlorid gefällt und der (aus Kalkseifen und glyzerinphosphorsaurem Kalk bestehende) Niederschlag mit Wasser extrahiert, so erhält man eine Lösung, die sich durchaus wie »Fibrinferment« verhält; sie übt auf Fibrinogen typische Gerinnungswirkung aus und büßt ihre Wirksamkeit durch Aufkochen ein. Interessanterweise ließ sich in Fibrinfermentlösungen, die nach *Alexander Schmidt* bereitet worden waren, tatsächlich das Vorhandensein von glyzerinphosphorsaurem Kalk nachweisen.

Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung.

Unaufgeklärt, jedoch vielfach beobachtet, sind die Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung. Im Verlaufe schwerer Lebererkrankungen, cholämischer Zustände und dergleichen ist vielfach eine erhöhte Neigung zu Blutungen, eine Art hämorrhagischer Diathese, beobachtet worden[3]). Es ist *Doyon*, *Gautier* und anderen französischen Autoren[4]) auch mehrfach gelungen, eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes durch experimentelle Schädigungen der Leberfunktion künstlich herbeizuführen, so durch Leberexstirpation beim Frosche, durch hepatotoxisches Serum, durch Injektion von Atropin in den Ductus choledochus,

1) U. Friedemann und H. Friedenthal, Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 73 (1906).

2) E. Freund, Mitteil. am 8. internat. Physiologen-Kongreß, Wien (Sept. 1910) und Wiener klin. Wochenschr. **23**, Nr. 18 (1910).

3) F. Kauders, Wiener med. Wochenschr. **57**, 314, 373 (1907). P. Morawitz und R. Bierich (Med. Klinik Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **56**, 115 (1907).

4) Doyon, Gautier, Morel, Kareff, Policard, Journ. de Physiol. **7**, 639 (1905); **8**, 227, 1003 (1906); **9**, 405 (1907); **12**, 197 (1910) und zahlreiche Artikel in C. R. Soc. de Biol. **59—70**. Vgl. auch G. H. Whipple und S. H. Hurwitz, Journ. of experim. Med. **13**, (1911).

von Galle in eine Mesenterialvene oder von geschmolzenem Paraffin in die Arteria pancreaticoduodenalis u. dgl. Auch nach Anlegung einer *Eckschen* Fistel, nach Chloroformnarkose und bei Phosphorvergiftung[1]) ist ein vermindertes Gerinnungsvermögen des Blutes bemerkt worden. Inwieweit es sich dabei etwa ausschließlich um eine Fibrinogenverminderung (s. o.) oder aber um eine Stabilisierung des vorhandenen Fibrinogens infolge des Auftretens gerinnungshemmender Substanzen handelt, ist nicht klargestellt. Ein »Antithrombin« läßt sich durch physiologische Kochsalzlösung aus der Leber (insbesondere nach wiederholtem Durchfrieren derselben) extrahieren[2]). *Nolf*[3]) nimmt in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren an, daß die Leberendothelien befähigt sind, ein »Antithrombin« in das Blut hinein zu sezernieren. Wird das Blut eines hungernden Hundes durch eine überlebende Hundeleber durchgeleitet, so wird zunächst kein Antithrombin gebildet; wohl aber setzt die Antithrombinsekretion ein, wenn dem Durchblutungsblute etwas Pepton zugefügt worden ist.

Es stimmt dies mit den überaus zahlreichen Beobachtungen über die gerinnungshemmende Wirkung des Peptons überein. Dasselbe wirkt in vitro kaum antikoagulativ, es bedarf vielmehr, um seine Wirkung entfalten zu können, der Mitwirkung des lebenden Organismus, und zwar scheint dabei eine Antithrombinsekretion in der Leber die wichtigste Rolle zu spielen. Rätselhaft ist vorderhand die dabei zutage tretende Immunität, welche bewirkt, daß, nachdem man bei einem Hunde durch eine Peptoninjektion das Blut ungerinnbar gemacht hat, eine weitere Peptoninjektion am nächsten Tage meist unwirksam bleibt[4]). Nach *Spiro* und *Ellinger*[5]) handelt es sich um Bildung eines spezifischen Antikörpers. Pepton.

1) R. Morawitz, Hofmeisters Beitr. **8**, 1 (1906).

2) M. Doyon, A. Morel et A. Policard, C. R. Soc. de Biol. **70**, 175, 341, 615 (1911).

3) P. Nolf (Laborat. de Physiol. Liége), Arch. internat. de Physiol. **9**, 407 (1910) und Arch. de Fisiol. **7** (Festschr. für Fano) (1909).

4) **Literatur über Gerinnungshemmung durch Pepton:** Morawitz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 63—66 (1909).

5) K. Spiro und A. Ellinger, Z. f. physiol. Chemie **23**, 121 (1897).

Gerinnungshemmende Agentien verschiedener Art.

Man hat außer dem Pepton noch eine große Anzahl physiologischer Faktoren und Agentien kennen gelernt, welche der Blutgerinnung entgegenzuwirken vermögen.

Längst bekannt ist die gerinnungshemmende Wirkung der kalkfällenden Salze und der Neutralsalze in höheren Konzentrationen, welche bei der Darstellung von »Salzplasmen« Verwertung findet.

Sehr eingehend ist die gerinnungshemmende Wirkung des Mundsekretes der Blutegel studiert worden, auf die man durch den Umstand aufmerksam gemacht worden ist, daß Blutungen aus Blutegelbissen sich oft nur schwer stillen lassen und daß das von den Blutegeln aufgenommene Blut sein Gerinnungsvermögen eingebüßt hat. Den wirksamen Bestandteil desselben, das »Hirudin«, hat *Franz* zu isolieren versucht. Eine Immunität gegen dasselbe ist von *Wendelstadt* erzielt worden[1]). Offenbar hat die Natur viele Lebewesen, die darauf angewiesen sind, sich ihre Nahrung durch Aufsaugen von Wirbeltierblut aus Einstichen zu verschaffen, mit ähnlichen gerinnungshemmenden Sekreten ausgestattet, so z. B. die Zecke[2]) (Ixodes ricinus) und das Anchylostoma caninum[3]).

Auch die in verschiedenen Schlangengiften, insbesondere auch im Kobragifte auftretenden gerinnungshemmenden Agentien sind vielfach studiert worden.

Schwierig zu deuten sind viele Beobachtungen über die in tierischen Organen verschiedenster Art vorkommenden gerinnungshemmenden Substanzen. So erhielt z. B. *Conradi*[4]) in *Hofmeisters* Laboratorium aus frischen Organen gerinnungsbefördernde, aus autolysierten gerinnungshemmende Extrakte.

1) **Literatur über das Mundsekret der Blutegel:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere, S. 179—181. Jena 1903. F. Franz (Pharm. Inst. Göttingen), Arch. f. exper. Pathol. **49**, 342 (1902). Wendelstadt, Arch. internat. de Pharm. **9**, 407 (1901). Mellanby, Journ. of Physiol. **38**, 441 (1909). A. Bodong (Pharm. Inst. Göttingen), Arch. f. exper. Pathol. **52**, 242 (1904).

2) Sabbatani, Arch. ital. de Biol. **31**, 37 (1899).

3) L. Loeb und A. J. Smith, Zentralbl. f. Bakter. **37**, 93 (1904). L. Loeb und M. S. Fleisher, Journ. of infectious diseases **7**, 625 (1910).

4) Conradi (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **1**, 136 (1902).

Vielleicht steht damit die Beobachtung im Zusammenhange, daß nach Injektion der »Gewebsfibrinogene« von *Wooldridge* einer »positiven Phase« gesteigerter Gerinnungsfähigkeit eine »negative Phase« verminderter Gerinnungsfähigkeit folgen kann. Es gelang *Pugliese*[1]), thermostabile gerinnungshemmende Substanzen aus verschiedenen Geweben in der Weise darzustellen, daß er Organextrakte mit Bleiacetat fällte und in dem entbleiten Filtrate mit Alkohol einen Niederschlag erzeugte. Er neigt zu der von *Spiro* und *Ellinger*[2]) geäußerten Ansicht, derzufolge sich gerinnungsbefördernde und -hemmende Substanzen im Blute in einer Art von Gleichgewicht befinden; und zwar sollen die ersteren vorwiegend durch Zerfall von Formelementen, die letzteren aber aus verschiedenen Geweben, namentlich aus der Leber auf sekretorischem Wege in das Blut gelangen. Auch aus einer Reihe anderer Arbeiten[3]) ergeben sich Anhaltspunkte für das Vorkommen gerinnungshemmender Agentien im normalen Blute. Die Injektion von Darmextrakten scheint regelmäßig gerinnungshemmend zu wirken[4]).

Man hat viel Mühe darauf verwandt, die verschiedenen gerinnungshemmenden Agentien hinsichtlich ihrer Wirkungsart genauer, insbesondere als »Antithrombine« und »Antikinasen« zu charakterisieren[5]); doch meine ich, daß man die Erörterung derartiger Fragen ruhig auf einen Zeitpunkt verschieben kann, wo man in das Wesen des Gerinnungsvorganges einen klareren Einblick haben wird, als er uns heute noch beschieden ist. Solange die Existenz eines Fibrinfermentes nicht sichergestellt ist, erscheint es wenig verlockend, den Unterschied zwischen Antithrombinen und Antikinasen ausführlich zu erörtern.

Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes.

Interessant ist die Beobachtung, daß das Blut, welches während der Menstruation die Uterusschleimhaut passiert, ungerinnbar

1) A. Pugliese, Arch. ital. de Biol. **44**, 292 (1905) und Journ. de Physiol. **7**, 437 (1905).

2) K. Spiro und A. Ellinger, Z. f. physiol. Chemie **23**, 121 (1897).

3) Morawitz, Fuld, Muraschew, L. Loeb u. a.

4) F. Czubalski (Pharm. Inst. Lemberg), Pflügers Arch. **121**, 395 (1908).

5) Vgl. die Tabelle bei Morawitz, Ergebn. d. Physiol. **4**, 410—411 (1905).

ist, ohne daß die Gerinnbarkeit des Gesamtblutes der Norm gegenüber irgendwelche Veränderungen aufweist. Offenbar kommt der Uterusschleimhaut die Fähigkeit zu, das Blut derart zu verändern, daß es sein Gerinnungsvermögen einbüßt[1]).

Gerinnungsbeschleunigende Agentien.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Gerinnbarkeit zum Zwecke der Blutstillung bei gefährlichen Blutungen zu erhöhen. Schon in alter Zeit stand die Kochsalztherapie der Blutungen in hohem Ansehen. Es hat sich nun in der Tat gezeigt, daß das Kochsalz bei stomachaler, subkutaner und intravenöser Zufuhr geeignet ist, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erhöhen. Die sicherste Anwendungsweise ist die letztgenannte und es soll die Zufuhr mehrerer Kubikzentimeter einer hypertonischen Kochsalzlösung gut vertragen werden. Ob es sich dabei um eine vermehrte Thrombokinaseausschwemmung handelt, mag einstweilen dahingestellt bleiben[2]). Von der therapeutischen Anwendung der Kalksalze wird später die Rede sein.

Recht interessant ist eine Angabe von *Moscati*[3]), derzufolge nach intravenöser Injektion von Stärkekleister die Blutgerinnung viel rascher als unter normalen Bedingungen erfolgt. Aus einigen klinischen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß ein solcher Eingriff unschädlich ist und als Hämostaticum ausgezeichnete Dienste leisten kann. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich dieses Mittel weiterhin praktisch bewähren wird.

Seitdem *Dastre* und *Floresco*[4]) angegeben haben, daß intravenöse Gelatineinjektion die Gerinnung des Blutes hochgradig zu beschleunigen vermag, hat diese Medikation einige praktische Bedeutung gewonnen, trotzdem die Meinungen über die Wirksamkeit einer solchen sehr geteilt sind. Zum Zwecke der intravenösen Injektion werden gegenwärtig sterile Lösungen reinster Gelatine in zugeschmolzenen Röhren in den Handel gebracht. Der Mechanismus der Wirkung dieses Eingriffes ist unbekannt; man hat die verschiedensten Faktoren zur Erklärung herange-

1) G. M. Cristea und W. Denk, Wiener klin. Wochenschr. (1910), 234.

2) R. van der Velden, Zeitschr. f. experim. Pathol. **7**, 290 (1910).

3) G. Moscati, Atti d. R. Accad. med.-chirurg. di Napoli 1906, zit. Physiol. Zentralbl. **21**, 415 (1907).

4) A. Dastre und N. Floresco, C. R. Soc. de Biol. **48**, 243 u. 358 (1896).

zogen; so eine schädigende Wirkung der Gelatine auf die Blutplättchen, eine Vermehrung der Fibrinogenmenge, eine erhöhte Agglutination der Blutkörperchen, eine Reaktion des Organismus auf artfremdes Eiweiß u. dgl.[1]).

Hämophilie.

Ich will meine Erörterungen über das Wesen der Blutgerinnung, die nach keiner Richtung hin irgend einen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, mit einer kurzen Besprechung der Hämophilie oder Bluterkrankheit beschließen, einer ausgesprochen familiären Diathese, welche merkwürdigerweise fast ausschließlich das männliche Geschlecht befällt. Diese tückische Anomalie, welche verschulden kann, daß ein scheinbar völlig gesunder Mensch im Anschlusse an eine Zahnextraktion oder eine geringfügige Verletzung plötzlich an Verblutung zugrunde geht, ist im Verlaufe der letzten Jahre mehrfach studiert worden. Man muß zwischen einer allgemeinen und einer auf einen bestimmten Gefäßbezirk lokalisierten Hämophilie unterscheiden; so kann z. B. eine Hautblutung sich ganz normal verhalten und leicht stillbar sein und die Hämophilie sich nur bei einer Blutung im Bereiche der Schleimhaut des Verdauungstraktes manifestieren.

Was nun das Wesen der Hämophilie betrifft, scheint dieselbe auf einer Anomalie in der Thrombokinaseproduktion seitens der Gewebe, insbesondere der Gefäßwandzellen, zu beruhen[2]). Das Fibrinogen dagegen dürfte in normaler Menge vorhanden sein.

In manchen Fällen von Hämophilie ist das Blut an sich nicht ungerinnbar; es gerinnt vielmehr nach seiner Entleerung; trotzdem kann eine Verletzung eine unstillbare Blutung hervorrufen, weil die Gerinnung nicht am richtigen Orte erfolgt, um eine Thrombosierung der klaffenden Gefäße zu bewirken. Die

1) H. Kaposi (Labor. v. Gottlieb in Heidelberg), Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **13**, 373 (1904). G. Cesana, Arch. di fisiol. **5**, 425 (1908). E. Lütkens, Arch. f. exper. Pathol. **55**, 116 (1906). W. Grau, Arch. f. klin. Med. **101**, 150 (1910), vgl. daselbst auch die Literatur. Weitere Literaturangaben: P. Morawitz, Ergebn. d. Physiol. **4**, 412 (1905).

2) Sahli, Zeitschr. f. klin. Med. **56**, 264 (1905). P. Morawitz und J. Lossen, Arch. f. klin. Med. **94**, 110 (1908). T. Addis, Brit. Med. Journ. 1422 (5. Nov. 1910).

Vorbedingung dazu, nämlich die Abgabe von Thrombokinase seitens der Gefäßwände soll eben ausbleiben, und wenn die Gerinnung des entleerten Blutes schließlich doch erfolgt, so geschieht dies anscheinend, weil die zerfallenden Leukocyten Thrombokinase zu produzieren vermögen. Bei allgemeiner Hämophilie kann aber die Thrombokinase auch in den Leukocyten fehlen: in diesem Falle wird eben auch die Gerinnung des entleerten Blutes ganz ausbleiben.

Man hat nun versucht, die Fortschritte der physiologischen Erkenntnis direkt der Therapie der Hämophilie dienstbar zu machen und die fehlende Thrombokinase künstlich zu ersetzen, indem man die blutenden Stellen mit Verbandstoffen tamponierte, die mit Extrakten aus Milz, Thymus, Leber u. dgl. oder auch mit Rinderserum imprägniert worden waren, oder indem man dem Blute die fehlenden Bestandteile durch intravenöse Einverleibung normalen Menschen- oder Tierserums ersetzen wollte. Es sind tatsächlich Fälle beobachtet worden, wo das Blut von Hämophilen durch Injektion von normalem Menschenserum seine normale Gerinnbarkeit für einige Wochen wieder erlangt hatte, derart, daß man kaum mehr imstande war, durch Einstiche mit einer Nadel Blut zu erhalten[1]).

Ein anderer (von *Wright* empfohlener) Weg, um die Gerinnbarkeit des Blutes zu erhöhen, ist die Zufuhr von Kalksalzen. Trotzdem dies von manchen Seiten her geleugnet wird[2]), scheint mir der Einfluß der Kalksalze auf die Gerinnbarkeit des Blutes ausreichend festgestellt zu sein. Die Gerinnungszeit[3]) des Blutes

1) P. Émile-Weil, Presse medicale 18. Okt. 1905 und Bull. Soc. méd Hôp. 2. Nov. 1906. P. Nolf, Le scalpel et Liége médical **61**, 73, 85 (1909). P. Émile-Weil und G. Boyé, C. R. Soc. de Biol. **66**, 516, **67**, 454 (1909). A. Herry, ibid. **68**, 531, 603 (1910). E. W. Baum, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **20**, 1 (1909). F. Trembur, ibid. **20**, 815 (1909); **22**, 93 (1910). P. Émile-Weil, C. R. Soc. de Biol. **61**, 588, 667 (1906).

2) Addis, Quart. Journ. of Med. (Januar 1909), vgl. dagegen A. E. Wright und W. E. Paramore, Lancet, 1905 II, 1096.

3) **Literatur über die Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit:** (Methoden von Vierordt, Wright, Sabrazès, Schultz, Milian, Bürker, Brodie u. Russel, Morawitz u. Bierich, Buckmaster, Kottmann), Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**, I, 235—252 (1911).

läßt sich bequem nach einem von *Wright* angegebenen Verfahren prüfen, indem man einen (einem Einstiche in die Fingerbeere entnommenen) Blutstropfen in einer Kapillarpipette aufsaugt, die Blutsäule im Wasserbade bei 37° der Gerinnung überläßt und den Zeitpunkt der letzteren durch Ausdrücken des Blutes auf Filtrierpapier prüft. Beim gesunden Menschen ist so eine Standardzahl von $2^1/_2$ Minuten festgestellt worden[1]). Eine Koagulationszeit bis 4 Minuten ist, wie systematische Untersuchungen auf der *v. Eiselsbergschen* Klinik in Wien gelehrt haben[2]), für das betreffende Individuum harmlos. Eine längere Gerinnungsdauer, welche sich im gewöhnlichen Leben etwa nur durch Neigung zu Nasenbluten, Sugillationen u. dgl. verrät, kann bei größeren Operationen recht gefährlich werden. Es ist daher empfohlen worden, vor der Vornahme einer Operation das Gerinnungsvermögen des Blutes auf jeden Fall zu prüfen, und wenn sich dasselbe etwa als unzulänglich erweist, durch Kalkzufuhr eine Korrektur vorzunehmen, um so die drohende Gefahr abzuwenden. 2—3 g Calciumacetat, einige Tage lang stomachal zugeführt, sollen imstande sein, die Gerinnbarkeit des Blutes auf die Dauer von Wochen auf ein normales Maß zu erhöhen[3]).

1) H. Weiß, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 839 (1910), vgl. daselbst auch die ältere Literatur über Methodik der Bestimmung der Gerinnungszeit!).

2) Denk, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 303 (1910).

3) H. Weiß, l. c.

X. Vorlesung.

Hämatin, Bilirubin, Urobilin.

Neben dem Gerinnungsvermögen ist die augenfälligste Eigenschaft, welche das Wirbeltierblut anderen tierischen Säften gegenüber auszeichnet, seine rote Färbung. Lange bevor die Menschen etwas von respiratorischen Farbstoffen und ihrer physiologischen Funktion ahnten, hatte sich in ihnen die Überzeugung festgesetzt, daß dieser rote Saft, mit dessen Entströmen aus den Adern sie das Leben von Mensch und Tier verrieseln sahen, eines der wesentlichsten Lebenselemente, wenn nicht das Leben selbst sei.

Verbreitung des Hämoglobins in der Tierreihe.

Bekanntlich rührt die rote Färbung des Wirbeltierblutes vom Hämoglobin her und dieser respiratorische Farbstoff findet sich darin an zellige Elemente, die roten Blutkörperchen, gebunden. Die vergleichend-physiologische Betrachtung belehrt uns darüber, daß die fundamentale Funktion des Hämoglobins nicht an das Vorkommen derartiger zelliger Elemente, vielmehr an den Farbstoff als solchen geknüpft ist. Denn das Hämoglobin findet sich nicht nur im Blute der Wirbeltiere, sondern auch in den Körperflüssigkeiten vieler Wirbellosen; bei den letzteren aber nur ausnahmsweise in zelligen Elementen, meist in freier Form im Plasma gelöst. Wir begegnen dem Hämoglobin im Blute zahlreicher Würmer (bei Chätopoden, Gephyreen, Nemertinen und Hirudineen). Bei den Mollusken tritt das Hämoglobin stark in den Hintergrund, ebenso bei den Insekten; sehr verbreitet findet es sich dagegen bei niederen Crustaceen (insbesondere im Blute gewisser Branchiopoden, Ostracoden und Copepoden). Eine Gesetzmäßigkeit in der Verbreitung des Hämoglobins in der Tierreihe läßt sich vorläufig

nicht ableiten. Auch wissen wir einstweilen viel zu wenig über die physiologisch-chemischen Lebensbedingungen niederer Tiere, um eine Deutung ernsthaft versuchen zu können. So mag es denn auch dahingestellt bleiben, ob die mehrfach geäußerte Annahme berechtigt ist, die einen relativen Mangel an verfügbarer Atemluft mit dem Auftreten des Hämoglobins bei niederen Lebensformen in ursächlichen Zusammenhang bringt[1]).

Hämatin und Hämochromogen.

Das Hämoglobin ist bekanntlich eine komplizierte, eiweißartige, durch ihr Kristallisationsvermögen ausgezeichnete Substanz. Dieselbe läßt sich leicht in zwei Hauptbestandteile zerlegen: in eine farblose Eiweißkomponente, das Globin, und in einen Farbstoffanteil, das Hämatin. Weitaus der Hauptanteil des riesigen Hämoglobinmoleküls entfällt auf das Globin; doch ist dieser Teil der weniger interessante. Das Globin ist ein Eiweißkörper von basischem Charakter, der bei seiner Hydrolyse reichliche Histidinmengen liefert und sich nach *F. N. Schulz*[2]) hinsichtlich seiner Stellung (etwa zusammen mit den Histonen) zwischen typischen Proteinsubstanzen und Protaminen einreihen läßt. Derselbe unterscheidet sich in seinen Hauptreaktionen nicht von anderen Eiweißstoffen. Was aber das Hämoglobin besonders charakterisiert und was ihm das Gepräge eines »respiratorischen Farbstoffes« erteilt, ist die kleinere Komponente desselben, das Hämatin. Dieses kann leicht aus seinem Zusammenhange mit dem Globin herausgelöst und isoliert werden. Es ist im Vergleich mit dem Hämoglobin eine einfache Verbindung. Das Hämoglobin mag wohl im Riesenbaue seines Moleküles, *Hüfners* Berechnung entsprechend, etwa 600 Kohlenstoff-, 1000 Wasserstoff-, 160 Stickstoff-, 180 Sauerstoffatome und daneben ein einziges Eisenatom beherbergen; dieses letztere findet sich nun in dem unvergleichlich kleineren Hämatinmoleküle wieder, dessen Zusammensetzung durch die Formel $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$ gegeben ist.

Gerade dieses eine Eisenatom, welches in dem riesigen Atomhaufen des Hämoglobins nahezu verschwindet, steht jedoch offen-

1) **Literatur über das Hämoglobin bei Wirbellosen:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, S. 43—111. Jena 1903.

2) F. N. Schultz (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Z. f. physiol. Chemie **24**, 449 (1898). J. Bang, ibid. **27**, 463 (1899).

bar mit der fundamentalen Funktion dieses letzteren, nämlich mit seinem Vermögen, Sauerstoff in lockerer Bindung festzuhalten, in unmittelbarem Zusammenhange. Vermag doch das Hämoglobin, je einem Eisenatome entsprechend, ein Molekül Sauerstoff zu binden und sich dabei in das hellrot gefärbte Oxyhämoglobin zu verwandeln. Wird eine Lösung dieses letzteren in das Vakuum der Luftpumpe gebracht, oder läßt man einfach einen Wasserstoff- oder Stickstoffstrom längere Zeit hindurchstreichen, so genügt dies, um die lockere Sauerstoffbindung zu lösen und das hellrote Oxyhämoglobin in das dunkelrot gefärbte reduzierte Hämoglobin zurückzuverwandeln. Von dem Sauerstoffbindungsvermögen des Blutfarbstoffes soll nun erst später, bei Behandlung der Stoffwechselvorgänge, ausführlich die Rede sein; hier sei nur noch erwähnt, daß auch das Hämatin als Träger des Sauerstoffes in zwei Formen existenzfähig sein muß: einer oxydierten und einer reduzierten. Die oxydierte Form ist das Hämatin als solches. Wird eine alkalische Hämatinlösung (welche in durchfallendem Lichte rot, in dünnen Schichten jedoch grünlich erscheint) mit einem passenden Reduktionsmittel, z. B mit Hydrazinhydrat, versetzt, so schlägt die Färbung in ein schönes Kirschrot um, welches der Farbe des reduzierten Hämatins oder Hämochromogens entspricht.

Wer sich über diese interessante Verbindung genauer belehren will, sei auf die prächtig ausgestattete, aus dem *Kobertschen* Institute hervorgegangene Monographie von *Walter Dilling*[1]) verwiesen, (woselbst auch die noch gegenwärtig strittige Frage über die Art der Entstehung des Hämochromogens unter Einwirkung von Pyridin, Piperidin u. dgl. ausführlich erörtert wird), sowie auf die neuesten Arbeiten *von Zeyneks* und seiner Schüler[2]) und auf eine das Kohlenoxydhämochromogen betreffende Arbeit von *Pregl*[3]) aufmerksam gemacht.

---

1) W. Dilling, Atlas der Kristallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene, mit einem Vorwort von R. Kobert. Verlag von F. Enke. Stuttgart 1910.

2) F. Bardachzi, Z. f. physiol. Chemie **70**, 205 (1910). E. Kalmus, ibid. 218. R. v. Zeynek, ibid. 224. Vgl. auch Cevidalli, Arch. ital. de Biol. **43**, 387 (1905).

3) F. Pregl, Z. f. physiol. Chemie **44**, 173 (1905).

Das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutfarbstoffes ist also an das Eisenatom in seinem Moleküle geknüpft, nicht aber seine Qualität als Farbstoff. Durch Einwirkung starker Säuren gelingt es leicht, das Eisen aus dem Hämatinmoleküle zu entfernen, und man gelangt so zu dem Hämatoporphyrin, dem sein prächtiges, vierstreifiges Spektrum und die schöne Färbung seiner Lösungen zu einer ziemlichen Popularität verholfen haben.

Zusammensetzung des Hämatins.

Die Zusammensetzung des Hämatins[1]) war lange Zeit strittig. Trotzdem es bekanntlich sehr leicht gelingt, dasselbe in ein kristallisierbares Derivat, das Hämin, überzuführen (jene Verbindung, welche sich in Form zierlicher mikroskopischer Kristalle abscheidet, wenn man Blutpulver am Objektträger mit einer Spur Kochsalz und Eisessig erwärmt), und auch nachdem bereits unzählige Analysen dieser Verbindung ausgeführt worden waren, konnte man sich lange Zeit nicht einmal über die Relation Fe : N ins klare kommen. Jetzt ist der Streit so ziemlich erledigt, und man hat sich im allgemeinen auf die *Hoppe-Seylersche* Formel $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$ soweit geeinigt, daß wohl nur mehr die Zahl der Wasserstoffatome in derselben etwas zweifelhaft geblieben ist. Es hängt dies mit der Frage zusammen, ob das Eisen im Hämatin zwei- oder dreiwertig sei.

Nach *Küster*[2]) muß man aber annehmen, daß das Hämatin und Hämin das Eisen im Ferrizustande enthalten, wobei im ersteren Falle die Hydroxyferrigruppe =Fe—OH, im letzteren die Chlorferrigruppe =Fe—Cl mit Pyrrolkomplexen in Verbindung steht. Die dem Hämatin entsprechende Ferroverbindung ist das Hämochromogen. (Die Frage der Wertigkeit des Eisens im Hämoglobin soll erst bei anderer Gelegenheit, wenn von dem Sauerstoffbindungsvermögen desselben die Rede ist, erörtert werden.)

Ist das Fe im Hämatin demnach als dreiwertig zu betrachten, dann würde obige (in die meisten Lehrbücher aufgenommene) Formel der Regel widersprechen, derzufolge die Summe aller

1) **Literatur über die Zusammensetzung des Hämatins und Hämins.** F. N. Schulz, Ergebn. d. Physiol. **1**, I, 511 (1902). B. v. Reinbold, Biochem. Handlexikon **6**, 228—242 (1911).

2) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **66**, 165 (1910); **71**, 100 (1911) und Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 370 (1910).

Valenzen in einer Formel eine gerade sein muß, und kämen vielmehr die Ausdrücke $C_{34}H_{33}N_4FeO_5$ oder $C_{34}H_{35}N_4FeO_5$ für das Hämatin und $C_{34}H_{32}N_4FeO_4Cl$ oder $C_{34}H_{34}N_4FeO_4Cl$ für das Hämin in Betracht[1]).

Alle Behauptungen, denen zufolge bei der Darstellung des Hämins mit Hilfe von Eisessig, Amylalkohol u. dgl. diese Verbindungen in das Molekül eintreten sollten, sind unrichtig. Es gibt kein Azethämin u. dgl., sondern nur ein Hämin. *Hetper* und *Marchlewski* haben gezeigt, daß man ein und dasselbe Hämin erhält, wenn man bei der Darstellung statt der Essigsäure Propionsäure benutzt[2]).

Piettre und *Vila*[3]) erhielten durch Behandlung von kristallisiertem Hämoglobin mit ameisensäurehaltigem Methylalkohol Kristalle von der Beschaffenheit der gewöhnlichen Häminkristalle, welche jedoch angeblich kein Chlor enthielten. Dieses wäre demnach kein integrierender Bestandteil der Häminkristalle.

Überraschend und schwer verständlich ist eine Angabe der genannten Autoren, derzufolge es ihnen gelungen wäre, durch vorsichtige »Verseifung« dieses kristallinischen Hämatins ebenso wie auch des gewöhnlichen Hämins eine stickstofffreie Substanz, anscheinend eine Fettsäure in relativ großer Ausbeute, einem erheblichen Bruchteile der Trockensubstanz entsprechend, zu gewinnen. Eine Nachprüfung dieses Befundes wäre dringend erwünscht, um so mehr, als der negative Stickstoffbefund mit Hilfe der unverläßlichen *Lasseigneschen* Probe erhoben worden ist.

Das Hämatin ebenso wie das Hämin enthält jedenfalls zwei Hydroxyle von sauerem Charakter, welche es befähigen, ein Dinatriumsalz und andere Salze zu bilden[4]). Nach *Küster*[5])

---

1) M. Nencki und Zaleski, Z. f. physiol. Chemie **43**, 11 (1904). P. Eppinger, Dissert. München 1907. W. Küster und K. Fuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2023 (1907). W. Küster, ibid. **43**, 370 (1910) und Z. f. physiol. Chemie **66**, 169 (1910), vgl. auch Reinbold, l. c.

2) J. Hetper und L. Marchlewski, Z. f. physiol. Chemie **42**, 65 (1904), vgl. auch St. v. Siewert (Pharm. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 386 (1908).

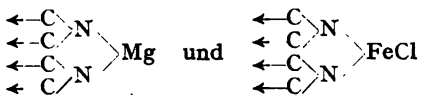
3) Piettre und Vila, Compt. Rend. **141**, 734, 1041 (1905), vgl. auch Piettre, ibid. **148**, 1213 (1909).

4) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **66**, 191 (1910).

5) W. Küster, l. c. S. 248.

wären die saueren Eigenschaften des Hämins und Hämatins mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein zweier Karboxyle zurückzuführen; auch *Piloty* und *Merzbacher*[1]) sind zu dem gleichen Resultate gelangt und haben weiterhin die (inzwischen bereits fallen gelassene) Annahme gemacht, daß das Eisenatom im Hämatin und Hämin an die zwei Karboxylgruppen gebunden sei.

Dem gegenüber hat aber *Richard Willstätter*, dessen Forschungen über das Chlorophyll die Chemie dieser (dem Hämatin verwandten) Verbindung auf eine neue Basis gebracht haben, darauf hingewiesen, daß (ebenso wie das Magnesium im Chlorophyll) die Chlorferrigruppe im Hämin nur an den Stickstoff gebunden ist; es handelt sich in beiden Fällen um komplexe Metallverbindungen, in denen die Konfigurationen



enthalten sind[2]).

Es wäre übrigens wirklich nicht einzusehen, wie im Dimethyläther oder im Diäthyläther des Hämins, wenn das Eisenatom an zwei Karboxylgruppen gebunden wäre, gleichzeitig zwei Alkylgruppen an derselben Stelle ihr Unterkommen finden sollten. Daß diese Äther aber tatsächlich, einem Eisenatom entsprechend, zwei Alkoxylgruppen enthalten, geht schon aus den Analysen von *Nencki* und *Zaleski* hervor[3]).

In seiner neuesten Arbeit (s. u.) hat übrigens *Piloty* die Annahme, daß die sauren Hydroxyle des Hämatins in Karboxylgruppen enthalten seien, ganz fallen gelassen und denselben die Stellung von Phenolgruppen zugewiesen.

Das Hämin ist eine reaktionsfähige Verbindung. Es vermag nicht nur, wie *Küster*[4]) gefunden hat, bei Einwirkung von siedendem Anilin vier bis acht Moleküle dieser Base zu ad-

1) O. Piloty, Annal. d. Chemie **366**, 237 (1909). O. Piloty und S. Merzbacher, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 3253 (1909).

2) R. Willstädter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 3985 (1908).

3) M. Nencki und J. Zaleski, Z. f. physiol. Chemie **30**, 384 (1900).

4) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **40**, 423 (1904).

dieren, sondern kann auch, wie ich beobachtet habe, selbst mit eiskaltem Phenylhydrazin unter heftiger Erhitzung spontan reagieren. Bei der Einwirkung von Bromphenylhydrazin ergab sich eine Addition von drei Molekülen dieser Verbindung auf ein Molekül Hämin[1]).

Hämatoporphyrin.

Durch Einwirkung bromwasserstoffsäuregesättigten Eisessigs auf Hämin wird (nach einem seinerzeit von *Nencki* angegebenen Verfahren) das Hämin in Hämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_6$ übergeführt. Diese Umsetzung soll nach *Zaleski*[2]) entsprechend der Gleichung

$$C_{34}H_{33}N_4FeO_4Cl + 2H_2O + 2HBr = C_{34}H_{38}N_4O_6 + FeBr_2 + HCl$$

erfolgen.

Von den sechs Sauerstoffatomen des Hämatoporphyrins dürften, den vorerwähnten Untersuchungen *Pilotys* entsprechend, vier in zwei COOH-Gruppen enthalten sein; die zwei anderen finden sich wahrscheinlich in alkoholischen Hydroxylen. Dementsprechend gibt das Hämatoporphyrin ein Dinatriumsalz $C_{34}H_{36}Na_2N_4O_6$, jedoch Ester, welche vier Alkylgruppen enthalten, z. B. $C_{34}H_{34}(CH_3)_4N_4O_6$ [3]). Das Hämatoporphyrin ist nicht nur in Alkalien, sondern auch in verdünnten Mineralsäuren leicht löslich und bildet unter Aufnahme von zwei Molekülen Salzsäure ein charakteristisches Chlorhydrat, hat demnach gleichzeitig saure und basische Eigenschaften. Es wird dies darauf bezogen, daß beim Übergange von Hämin in Hämatoporphyrin durch Abspaltung des (an Stickstoff gebundenen) Eisens Imidogruppen frei werden.

Bei Behandlung des Hämatoporphyrins mit Zinn und Salzsäure tritt als erstes Reduktionsprodukt das Desoxyhämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_5$ auf[4]). Ein weiteres Reduktionsprodukt ist das Mesoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_4$, welches *Zaleski*[5]) durch Reduktion des Hämins mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium erhalten hat. Ein weiteres, um noch zwei Sauerstoff-

1) O. v. Fürth, Annal. d. Chemie **351**, 1 (1906) (Festschr. f. A. Lieben).
2) J. Zaleski, Z. f. physiol. Chemie **37**, 74 (1902).
3) Vgl. B. v. Reinbold, l. c. S. 246—247 (Anmerkung).
4) O. Piloty, Annal. d. Chemie **366**, 237 (1909).
5) J. Zaleski, Z. f. physiol. Chemie **37**, 54 (1902).

atome ärmeres Produkt ist das Phylloporphyrin $C_{34}H_{33}N_4O_2$, welches bisher aber noch nicht durch direkte Umwandlung aus den vorerwähnten Verbindungen, sondern nur als Derivat des Chlorophylls (s. u.) erhalten worden ist. Die Reihe dieser Verbindungen präsentiert sich also folgendermaßen:

Hämatoporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_6$
Desoxyhämatoporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_5$
Mesoporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_4$
Phylloporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_2$

Hämopyrrol.

Trotzdem das Hämatin und seine Derivate so vielfach untersucht worden waren, gehörte noch vor etwa zehn Jahren der Farbstoff des Blutes zu den hinsichtlich ihrer chemischen Konstitution völlig unbekannten Substanzen. Es fehlte sogar jeder bestimmte Anhaltspunkt, der auch nur seine Einreihung in eine der chemischen Hauptkategorien irgendwie ermöglicht hätte. Da war es das Genie *Marcel Nenckis*, das hier blitzlichtartig das tiefe Dunkel erhellte und der Forschung neue gangbare Wege wies; und zwar geschah es durch die Entdeckung des Hämopyrrols, daß der tote Punkt, auf den die Forschung hier angelangt war, glücklich überwunden wurde.

Indem *Nencki* und *Zaleski*[1]) Hämin mit Hilfe von konzentriertester Jodwasserstoffsäure und von Jodphosphonium einer äußerst energischen Reduktion unterwarfen und das Reaktionsgemisch bei alkalischer Reaktion destillierten, wurde das Hämopyrrol in Form eines penetrant riechenden, flüchtigen, leicht veränderlichen Öles von stark basischen Eigenschaften gewonnen. Dasselbe wurde in Form eines Pikrates und einer Quecksilberchlorid-Doppelverbindung analysiert und als ein Pyrrolderivat von der Zusammensetzung $C_8H_{13}N$ erkannt. Die Pyrrolnatur des Produktes verrät sich schon durch die schöne Rotfärbung, die es einem mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspane erteilt.

Die Reindarstellung des Hämopyrrols ist erst vor kurzem *Piloty*[2]) in München gelungen. Derselbe ging vom Hämatoporphyrin aus, das in rauchender Salzsäure gelöst, mit Hilfe von

1) M. Nencki und J. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 997 (1901).

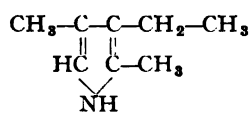
2) O. Piloty, Annal. d. Chemie **366**, 237 (1909). O. Piloty und E. Quitmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 4693 (1909).

Zinnchlorür und Stanniol reduziert wurde. Aus der hellgelb gewordenen Lösung konnte, nachdem sie durch Elektrolyse von Zinn befreit und im Vakuum eingeengt worden war, die flüchtige Base bei sodaalkalischer Reaktion durch einen Dampfstrom abdestilliert werden. Das Rohöl wurde nunmehr einer sehr sorgfältigen fraktionierten Destillation unterworfen, wobei sich aus den höchstsiedenden Fraktionen flache Tafeln von quadratischem Habitus abschieden, die von der öligen Mutterlauge durch Absaugen getrennt werden konnten. Daß man das Hämopyrrol früher nur in öliger Form erhalten hatte, liegt an dem Umstande, daß das Rohöl neben dem Hämopyrrol eine Beimengung enthält (vielleicht ein hydriertes Derivat des Hämopyrrols), welche den Schmelzpunkt desselben außerordentlich stark herunterdrückt.

Das rohe Hämopyrrol wandelt sich leicht beim Stehen an der Luft in ein rötlich gefärbtes Produkt um, das in einer Reihe seiner Eigenschaften mit dem Urobilin übereinstimmt; auch im Organismus vollzieht sich eine ähnliche Umwandlung; ob es sich aber dabei wirklich um Urobilin als solches handelt, ist keineswegs festgestellt und erscheint mir (aus später ersichtlichen Gründen) wenig wahrscheinlich.

Das Hämopyrrol gibt eine Reihe zum Teil recht komplizierter, intensiv gefärbter Azo- und Diazoverbindungen. So ist z. B. aus Hämopyrrol durch Benzoldiazoniumchlorid bei Gegenwart von Salzsäure ein in blutroten Säulen kristallisierendes Produkt $C_8H_{11}N(C_6H_5{-}N{=}N{-})_2$ erhalten worden[1]).

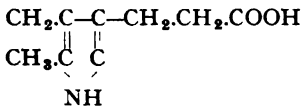
Während das Hämopyrrol früher für ein Methyl-Propylpyrrol gegolten hat, ist dasselbe nunmehr als ein Dimethyl-äthyl-pyrrol erkannt worden[2]):



1) H. Goldmann, G. Hetper und L. Marchlewski, Z. f. physiol. Chemie **45**, 176 (1905). L. Marchlewski und J. Rettinger, Biochem. Z. **10**, 437 (1908) und Z. f. physiol. Chemie **54**, 151 (1907). L. Marchlewski, ibid. **61**, 276 (1909). L. Marchlewski und Mostowski, ibid. **51**, 464 (1907); **56**, 316 (1908).

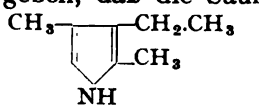
2) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **55**, 505 (1908). L. Marchlewski, ibid. **56**, 319 (1908). O. Piloty u. E. Quitmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 4693 (1909). O. Piloty, Annal. d. Chemie **377**, 314 (1910).

Als eine dem Hämopyrrol nahestehende Substanz ist nach *Piloty*[1]) die Phonopyrrolkarbonsäure Phonopyrrolkarbonsäure.

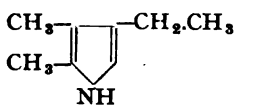


zu betrachten, welche bei Reduktion des in rauchender Salzsäure gelösten Hämatoporphyrins mit Zinn neben dem Hämopyrrol und einer noch später zu besprechenden Substanz, der Hämatopyrrolidinsäure, auftritt und dem Rückstande, welcher nach Abtreiben des Hämopyrrols zurückbleibt, nach Säurezusatz durch Äther entzogen werden kann.

Der Name »Phonopyrrolkarbonsäure« ist von φόνος = vergossenes Blut hergeleitet. Früher ist dieselbe Säure als Hämopyrrolkarbonsäure bezeichnet worden. Doch hat es sich ergeben, daß die Säure nicht mit dem Hämopyrrol



, sondern mit dem isomeren Phonopyrrol

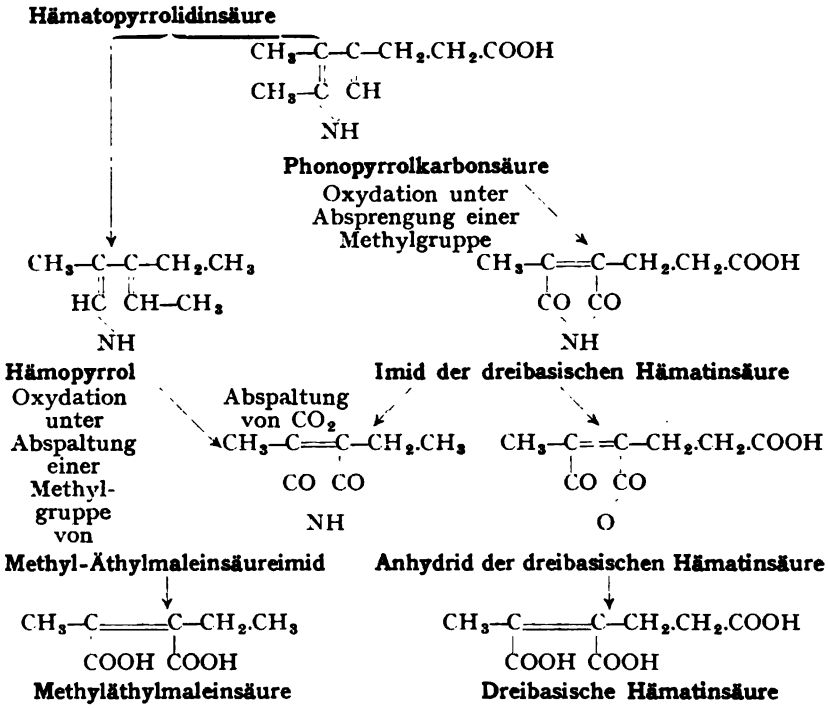


zusammenhängt.

Von der Phonopyrrolkarbonsäure und dem Hämopyrrol lassen sich auch eine Reihe von Derivaten ableiten, die *Küster*[2]) in einer langen Serie vortrefflicher Arbeiten aus den verschiedensten Hämatinderivaten durch Oxydationsprozesse erhalten hat; es sind dies die Hämatinsäuren und ihre Derivate. Nachstehendes Schema mag Ihnen den Zusammenhang derselben untereinander, mit dem Hämopyrrol und mit der Hämatopyrrolidinsäure (s. u.) klarmachen: Hämatinsäuren.

1) O. Piloty, Annal. d. Chemie **366**, 237 (1909); **377**, 314 (1910).

2) W. Küster und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 821 (1896); **30**, 105 (1897); **32**, 677 (1899); **33**, 3021 (1900); **35**, 1268, 2948 (1902); **37**, 2470 (1904) und Z. f. physiol. Chemie **28**, 1, 34 (1899); **44**, 399 (1905); **54**, 301 (1908); **55**, 505 (1908); **59**, 63 (1909); **61**, 164 (1909). Vgl. auch die **übersichtliche Zusammenstellung:** Biochem. Handlexikon **6**, 261—276 (1911).



Fast dieselben Substanzen, wie bei der Reduktion, werden erhalten, wenn man das Hämatoporphyrin mit Hilfe der Kalischmelze aufspaltet. Man erhält auch hier basische Bestandteile, insbesondere Hämopyrrol und eine Säure, die mit der Phonopyrrolkarbonsäure zwar nicht identisch, ihr aber doch äußerst ähnlich ist. Von den sechs Sauerstoffatomen des Hämatoporphyrins finden sich anscheinend vier in Form von zwei COOH-Gruppen, die bei der Spaltung als Phonopyrrolkarbonsäure zutage treten[1]).

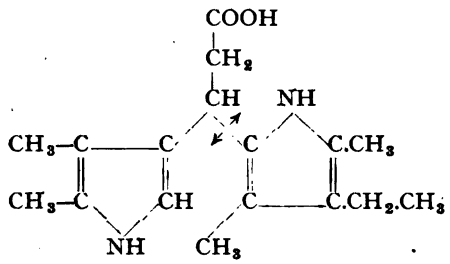
Hämatopyrrolidinsäure.

Außerordentlich interessant sind die Betrachtungen, welche *Piloty*[2]) über die Konstitution der Hämatopyrrolidinsäure angestellt hat, einer Substanz, welche bei Reduktion des Hämatoporphyrins mit Zinn oder Zink und Salzsäure auftritt, und

1) O. Piloty und S. Merzbacher, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42** 3253, 3258 (1909).

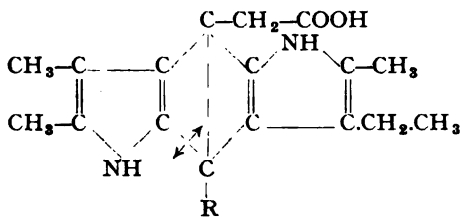
2) O. Piloty und E. Quitmann, Annal. d. Chemie **377**, 314 (1910).

welche unter gewissen Versuchsbedingungen leicht als Pikrat isoliert werden kann. Dieser Säure wird die Konstitution



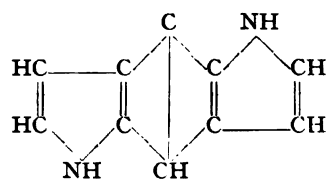
zugeschrieben. Sie setzt sich also aus einem Molekül Phonopyrrolkarbonsäure und einem Molekül Hämopyrrol zusammen, und der Zerfall derselben kann an der durch den Pfeil bezeichneten Stelle erfolgen.

Piloty vermutet, daß im Hämin, Hämatin und Hämatoporphyrin die Hämatopyrrolidinsäure in der Form des Ringsystems



enthalten ist, welches sich bei der Bildung dieser Säure an der durch den Pfeil markierte Stelle aufspaltet. Ein solches Ringsystem, das Pyrrindol

Pyrrindol.

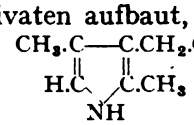
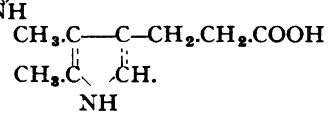


welches übrig bleibt, wenn man im vorigen die Seitenketten eliminiert, wäre dem Anthracen vergleichbar, nur daß der zentrale Sechsring nicht zwei Benzole, sondern zwei Pyrrolringe miteinander verbindet.

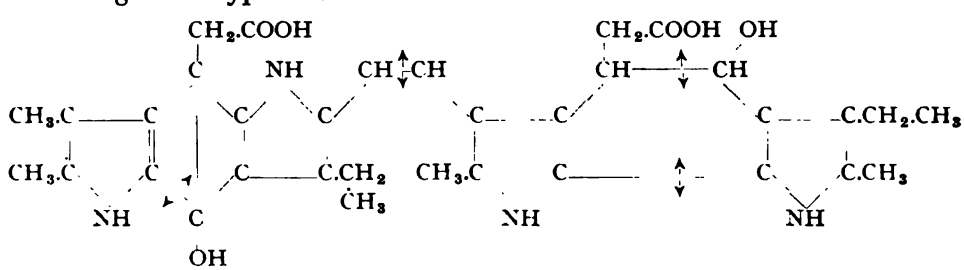
Es ist ohne weiteres verständlich, daß Derivate eines solchen Systems Farbstoffcharakter tragen; auch ist es *Piloty*[1]) bereits gelungen, ein Derivat dieser Reihe, das Dimethyl-hydropyrrindol, synthetisch darzustellen. Dasselbe neigt stark zur Polymerisation und geht, mit Oxydationsmitteln behandelt, leicht in rote, violette und grüne Farbstoffe über.

Pilotys Formelbilder für das Hämatoporphyrin und Hämatin.

Piloty[2]) macht nun den Versuch, Formelbilder für das Hämatin, Hämin und Hämatoporphyrin aufzustellen, wobei er allerdings ausdrücklich betont, daß er die beigebrachten Tatsachen zwar für hinreichend hält, um eine brauchbare Arbeitshypothese zu schaffen, aber keineswegs für genügend, um den exakten Beweis für die aufgestellten Formeln durchzuführen.

Es darf für erwiesen gelten, daß sich der Blutfarbstoff aus vier Pyrrolderivaten aufbaut, und zwar sind dies zwei Moleküle Hämopyrrol  und zwei Moleküle Phonopyrrolkarbonsäure  *Piloty* hält es nun weiterhin für erwiesen, daß ein Molekül Hämopyrrol und ein Molekül Phonopyrrolkarbonsäure fester miteinander verbunden seien, als das andere Paar dieser Komponenten, so daß das erste Paar bei der Reduktion mit Metall und Salzsäure in Form eines noch zusammenhängenden Komplexes erhalten wird, der Hämatopyrrolidinsäure, während das andere Paar einzeln und voneinander losgelöst auftritt.

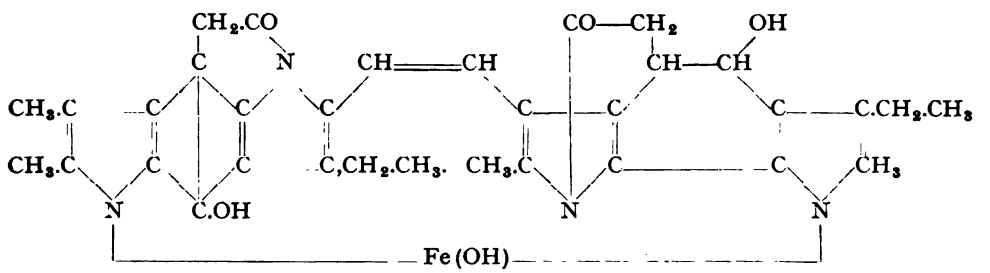
Piloty stellt nun für das Hämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_6$ folgendes hypothetisches Formelbild auf:



1) O. Piloty, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 489 (1910).
2) O. Piloty, Annal. d. Chemie **377**, 314 (1910).

Es erscheint ganz plausibel, daß ein derartiger Körper bei energischer Reduktion leicht in Hämatopyrrolidinsäure, Phonopyrrolkarbonsäure und Hämopyrrol zerfällt, (die Pfeile deuten die Stellen an, wo sich dieser Zerfall vollziehen müßte), daß er ferner bei gelinder Reduktion erst ein Hydroxyl (Desoxyhämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_5$), dann das andere Hydroxyl verliert (Mesoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_4$); daß er ein Dinatriumsalz bilden, vier Alkylgruppen und auch zwei Moleküle Salzsäure binden kann. Sie erklärt dagegen nicht die (von *Piloty* angezweifelten) Angabe *Küsters*[1]), derzufolge ein Molekül Hämin drei bis vier Moleküle Hämatinsäure liefern könne, läßt vielmehr nur zwei Moleküle dieser Säure erwarten.

Durch Lactambildung $\left\{\begin{matrix}-CH_2COOH \\ | \\ -\ NH\end{matrix}\right. = H_2O + \left\{\begin{matrix}\leftarrow CH_2.CO \\ | \quad / \\ \leftarrow\ N\end{matrix}\right.$ der beiden Karboxyle und gleichzeitigen Ersatz zweier Imidowasserstoffatome durch die zweiwertige Gruppe =Fe(OH) bzw. =FeCl kann man sich aus dem Hämatoporphyrin das Hämatin bzw. Hämin abgeleitet denken:



Hämatin

Soviel über die *Pilotysche* Hypothese. Das letzte Wort in dieser schwierigen Frage ist ja sicherlich noch lange nicht gesprochen; doch kann man jedenfalls der weiteren Entwicklung derselben mit großem Interesse entgegensehen.

Abbauprodukte des Chlorophylls.

Von besonderer allgemein-biologischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das Chlorophyll bei energischem oxydativen und reduktivem Abbau zu denselben Endprodukten führt wie der Blutfarbstoff[2]).

1) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **44**, 399 (1905).

2) **Literatur über Abbauprodukte des Chlorophylls:** R. Willstädter, Biochem. Handlexikon **6**, 1—22 (1911).

Beim Abbau des Blattfarbstoffes stießen seinerzeit *Schunck* und *Marchlewski* auf das bereits erwähnte Phylloporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_2$, desesn Formel sich nur durch ein Minus von 4 O von derjenigen des Hämatoporphyrins unterscheidet; auch weisen die Spektren beider Substanzen eine geradezu überraschende Ähnlichkeit miteinander auf. *Marchlewski*[1]) stellte durch künstliche Eisenanlagerung an das Phylloporphyrin einen Farbstoff, das Phyllohämin, her, welcher in höchst frappanter Weise an die Häminkristalle erinnert. Es ist ferner *Nencki* und *Marchlewski* gelungen, durch Reduktion von Phyllocyanin mit Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium, genau wie aus Hämin, Hämopyrrol zu erhalten, und schließlich gewann *Marchlewski* sowie auch *Willstädter* aus einer Reihe von Chlorophyllabkömmlingen durch oxydativen Abbau Substanzen, welche vollkommen mit den Hämatinsäuren und ihren Derivaten übereinstimmen.

So erscheint denn der langgesuchte Zusammenhang zwischen den respiratorischen Pigmenten des Tierreiches und den assimilatorischen Farbstoffen des Pflanzenreiches nunmehr definitiv festgestellt und wiederum ein Stück jener Scheidewand gefallen, welche das Tierreich vom Pflanzenreiche trennt und welche frühere Generationen mit soviel Respekt zu betrachten pflegten.

Von besonderem Interesse ist die schöne Entdeckung *Willstädters*, derzufolge das Chlorophyll nicht Eisen, sondern Magnesium enthält, und zwar in ganz ähnlicher Weise an den Stickstoff der Pyrrolkerne gebunden. Offenbar ist sowohl die assimilatorische Tätigkeit des Chlorophylls als auch die respiratorische Wirksamkeit des Hämoglobins an die Gegenwart von Metallen geknüpft, welche allem Anscheine nach hier die Rolle von Katalysatoren spielen und die Reaktionsgeschwindigkeit der sich in den Organen abspielenden Prozesse beeinflussen.

Respiratorische Farbstoffe.

Es scheint nun eine Regel zu sein, daß die Gegenwart derartiger metallischer Katalysatoren für den normalen Ablauf respiratorischer Vorgänge notwendig ist. So findet sich im Blute vieler Mollusken und Crustaceen das rote Hämoglobin durch das blaue Hämocyanin vertreten; das arterielle Blut eines Octopus ist

1) L. Marchlewski, Biochem. Z. **3**, 320 (1907).

blau, das venöse farblos. Das Hämocyanin ist nun ein kristallisierbarer Eiweißkörper, der ähnlich wie das Hämoglobin Sauerstoff locker zu binden vermag, jedoch merkwürdigerweise kein Eisen, sondern Kupfer enthält[1]).

Wir kennen noch eine Reihe anderer »respiratorischer Farbstoffe«: so das rote Echinochrom der Seeigel, das rote Hämerythrin gewisser Gephyreen, das grüne Chlorocruorin mancher Borstenwürmer. Dieselben sind erst ganz ungenügend chemisch untersucht; doch scheint in allen diesen Pigmenten die Gegenwart organisch gebundenen Eisens erwiesen zu sein.

Entstehung des Hämoglobins.

Es ist viel über die Frage gestritten worden, ob das Hämoglobin im Tierkörper direkt dem Chlorophyll des Pflanzenreichs entstammt. Es wäre immerhin denkbar, daß sich dieses im Organismus des Pflanzenfressers direkt oder indirekt in Hämoglobin umwandelt, und daß auch das Hämoglobin des Fleischfressers in letzter Linie aus dieser Quelle stammt. Tatsache aber ist es jedenfalls, daß der embryonale Organismus Hämoglobin produzieren kann, ohne hämoglobin- oder chlorophyllhaltige Nahrung direkt aufgenommen zu haben und daß Pflanzenfresser auch bei chlorophyllfreier Nahrung zu gedeihen vermögen.

Mir scheint die Annahme am wahrscheinlichsten, daß der Zusammenhang zwischen Hämoglobin und Chlorophyll darauf beruhen dürfte, daß beide demselben ringförmigem Komplexe im Eiweißmoleküle entstammen. Wir kennen zwei Mosaiksteine im Wunderbau des riesigen Eiweißmoleküles, welche den Pyrrolkern enthalten, also jenen Komplex, welcher dem Hämoglobin und Chlorophyll gemeinsam ist; es ist dies die Pyrrolidinkarbonsäure und das Tryptophan. Es ist wohl anzunehmen, daß einer derselben oder beide beim Aufbau des Hämatins und Chlorophylls beteiligt sind. Die Art, wie dies geschieht, zu ergründen, ist ein Problem, dessen Lösung wohl erst den Biochemikern späterer Generationen vorbehalten bleiben dürfte.

---

1) **Literatur über Hämocyanin und andere respiratorische Farbstoffe wirbelloser Tiere:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, S. 43—111, Jena 1903. Vgl. auch M. Henze, Z. f. physiol. Chemie **48**, 290 (1906). Ch. Dhéré, C. R. Soc. de Biol. **64**, 788 (1908). C. L. Alsberg and E. D. Clark, Journ. of biol. Chem. **8**, 1 (1910).

Hämatoporphyrin als photobiologischer Sensibilisator.

Das Studium der Hämatinderivate bietet übrigens, nebenbei bemerkt, nicht nur ein physiologisches, sondern, wie aus neuen Versuchen von *Walther Hausmann* hervorgeht, auch ein nicht geringes pathologisches Interesse. Es hat sich nämlich im Anschlusse an die bekannten Untersuchungen *Tappeiners* und seiner Schüler über photodynamische Substanzen herausgestellt, daß das Hämatoporphyrin ebenso wie das ihm nahe verwandte Chlorophyll ein stark wirksamer photobiologischer Sensibilisator ist, welche Eigenschaft mit der Fluoreszenz seiner Lösungen zusammenzuhängen scheint. Während z. B. Paramäcien in einer Hämatoporphyrinlösung, solange sie sich im Dunkeln befinden, keinerlei Schaden erleiden, werden sie bei Belichtung schnell abgetötet. In ähnlicher Weise ist ein photodynamischer Effekt an roten Blutkörperchen nachweisbar, auf die eine Hämatoporphyrinlösung nur im Lichte stark hämolysierend wirkt. Ähnliches gilt aber auch für lebende Warmblüter. Weiße Mäuse, denen eine kleine Hämatoporphyrinmenge eingeführt worden ist, verhalten sich, wenn sie im Dunkeln verweilen, noch nach Wochen normal. Im Lichte entwickelt sich aber sehr schnell ein ganz charakteristisches Vergiftungsbild, welches mit Lichtscheu, Dyspnöe, Rötung und Schwellung der Ohren sowie Hautödemen einhergeht und schnell zum Tode führt[1]).

Nun tritt aber das Hämatoporphyrin unter gewissen pathologischen Verhältnissen in ziemlich reichlichen Mengen im Harne auf, so z. B. bei der Sulfonalvergiftung, und es fragt sich, ob nicht dabei irgend etwas von photodynamischer Wirkung zu bemerken sei. Es ist dies auch in der Tat der Fall. Bei der unter dem Namen Hydroa aestiva bekannten Hautkrankheit, die mit starker Einwirkung des Sonnenlichtes zusammenhängt, ist oft das Zusammentreffen der Eruptionen des Exanthems mit dem Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne beobachtet worden[2]). Kaninchen reagieren, wenn man bei ihnen durch Sulfonal eine

1) W. Hausmann (Physiol. Inst. d. Hochschule f. Bodenkultur in Wien), Biochem. Z. **14**, 275 (1908); **15**, 12 (1908); **16**, 294 (1909); **30**, 276 (1910) und Wiener klin. Wochenschr. **21**, Nr. 44 (1908); **22**, 1820 (1909); **23**, 1287 (1910).

2) Vgl. S. Ehrmann, Arch. f. Dermatol. **97**, 83 (1909).

Hämatoporphyrinurie hervorruft, auf intensive Belichtung mit Hautaffektionen, die bei normalen Tieren fehlen[1]). In einem Falle von Lebersyphilis, die mit Hämatoporphyrinurie einherging, wurden Nekrosen an den dem Lichte ausgesetzter Körperstellen beobachtet[2]) usw.

Eine merkwürdige Vergiftung, die Buchweizenerkrankung, erinnert durch ihre Erscheinungen an die Sensibilisation durch Hämatoporphyrin. Auch spricht manches dafür, daß eine der großen Plagen der Menschheit, die Pellagra, zu den »Sensibilisationskrankheiten« zu rechnen ist[3]). Es ist festgestellt worden, daß die Erytheme der Pellagrösen mit der Belichtung zusammenhängen, und daß die Hautaffektionen bei denselben zu beginnen pflegen, wenn die Kranken im Frühjahre sich in erhöhtem Maße dem Sonnenlichte aussetzen. Mit Rücksicht auf die Annahme, daß vorwiegende Maisernährung mit der Pellagra zusammenhänge, sind Beobachtungen sehr interessant, denen zufolge bei mit Mais gefütterten Tieren charakteristische Hautveränderungen, Haarausfall u. dgl. im Zusammenhange mit der Belichtung auftreten können.[4]).

Gallenfarbstoffe. Beziehungen zwischen Gallen- und Blutfarbstoff.

Etwas besser als über den Aufbau sind wir über den Abbau des Blutfarbstoffes im Organismus orientiert. Wir wissen, daß der Gallenfarbstoff als das wichtigste physiologische Abbauprodukt desselben zu betrachten ist und daß diese Umwandlung sich vorwiegend in der Leber vollzieht. Wir verdanken diese Erkenntnis vor allem den bekannten und viel zitierten Arbeiten von *Naunyn*, *Minkowski* und *Stadelmann*, aus denen hervorgeht, daß der Icterus nach Darreichung von blutkörperchenzerstörenden Giften (wie Arsenwasserstoff, Phosphor, Toluylendiamin) kein hämatogener, sondern ein hepatogener ist. Derselbe kommt einfach dadurch zustande, daß die Gallenwege nicht imstande sind, die Abfuhr des (aus dem Hämatinmateriale zerfallender Blutkörperchen massenhaft gebildeten) Gallenfarb-

1) A. Perutz, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 122 (1910).

2) H. Königstein und L. Heß, zit. n. Hausmann, Biochem. Z. **30**, 315 (1910).

3) W. Hausmann, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 1287 (1910).

4) Horbacewski, Raubitschek (zit. n. W. Hausmann) und A. Lode, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 1160 (1910).

stoffes zu bewältigen, derart, daß sich derselbe durch Rückresorption in das Blut zurückstaut. Auch intravenös injiziertes Bilirubin wird durch die Galle ausgeschieden. Durch Beobachtungen an einem Gallenfistelhunde, dem abgemessene Hämatinmengen subkutan injiziert worden waren, hat *Brugsch* festgestellt, daß der Übergang von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff ein nahezu quantitativer ist[1]). Hämatoporphyrin wird sicherlich teilweise als solches in der Galle ausgeschieden, und es ist fraglich, ob es zu einer Vermehrung der Gallenfarbstoffmenge führt[2]).

Es ist viel über die Frage gestritten worden, ob auch außerhalb der Leber die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff sich vollziehen könne. Das von *Virchow* in alten Blutergüssen aufgefundene Hämatoidin, das in schön ausgebildeten Kristallen von ziegel- oder rubinroter Farbe auftritt, ist ein eisenfreier, dem Bilirubin oder dem Hämatoporphyrin nahestehender Farbstoff; *Nencki* und *Zaleski* haben es für Mesoporphyrin, viele andere Forscher für Bilirubin gehalten. In der Plazenta des Hundes und der Katze findet sich ein orangefarbener kristallisierender Farbstoff neben einem grünen, amorphen Pigmente; es scheint sich dabei interessanterweise um Bilirubin und Biliverdin zu handeln[3]). *Piettre*[4]) behauptet, bei Tieren, denen die entleerte Gallenblase mit Blut angefüllt und abgebunden worden war, im Laufe einiger Monate die Neubildung von Bilirubin auf Kosten des Hämoglobins erzielt zu haben.

Die nahen Beziehungen des Bilirubins zum Blutfarbstoffe stehen jedenfalls außer Frage. Dasselbe hat die Zusammensetzung $C_{32}H_{36}N_4O_6$[5]), welche derjenigen des Hämatoporphyrins nahesteht. Auch sind diese beiden Verbindungen früher vielfach als Isomere hingestellt worden. Bei Oxydation des Bilirubins mit Chromsäure in Essigsäurelösung ist Häma-

1) Th. Brugsch und Joshimoto, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 639 (1911).

2) Th. Brugsch und Kawashima, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 645 (1911).

3) C. Etti, Jahresber. f. Tierchemie **1**, 233 (1871); **2**, 287 (1872).

4) Piettre, Compt. Rend. **148**, 1213 (1909).

5) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1275 (1902) und Z. f. physiol. Chemie **59**, 63 (1909). W. R. Orndorff und J. R. Teeple, Amer. Chem. Journ. **33**, 215 (1905), Chem. Zentralbl. 1905 I, 1253.

tinsäure[1]), bei seiner Zinkstaubdestillation Hämopyrrol nachgewiesen worden[2]).

Bilirubin.

Das Studium des Bilirubins wird durch die große Umständlichkeit seiner Reindarstellung wesentlich erschwert. Ein Verfahren, um Bilirubin in reinem, kristallisiertem Zustande direkt aus Galle zu gewinnen, fehlt einstweilen. Man bereitet dasselbe nach einem von *Küster*[3]) herrührenden Vorgange am besten aus den Gallensteinen von Rindern, welche sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die feingepulverten Konkremente werden zunächst (zur Beseitigung des Cholesterins und der gallensauren Salze) mit Äther und siedendem Wasser erschöpft. Aus dem Bilirubinkalke wird sodann der Farbstoff durch Behandlung mit Essigsäure in Freiheit gesetzt; es folgt eine Behandlung mit Wasser, Alkohol und Eisessig und schließlich mit Chloroform. Die Reindarstellung erfolgt durch Umkristallisieren aus heißem Dimethylanilin oder auch[4]) aus einem Gemenge von Chloroform mit diesem Lösungsmittel oder aber endlich aus einer Chloroform-Chininlösung. Als Nebenprodukt tritt dabei in reichlichen Mengen ein amorpher grüner Farbstoff, das Choleprasin, auf, das sich durch seine Schwerlöslichkeit in Alkohol vom Biliverdin unterscheidet und offenbar sekundären Umwandlungsvorgängen, welche die Ausbeute wesentlich beeinträchtigen, seine Entstehung verdankt. Man erhält so schließlich das Bilirubin in Form von dunkelroten schiefen Säulen oder von keulen- und wetzsteinförmigen Kristallen[5]).

Bekanntlich geht das Bilirubin durch Oxydation leicht in andere grün, blau, rot und gelb gefärbte Farbstoffe über und beruht die Gmelinsche Reaktion mit ihren unzähligen Modifikationen auf dieser Tatsache. Die unter Einwirkung des

1) W. Küster, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 677 (1899).

2) Orndorff und Teeple, l. c.

3) W. Küster, Z. f. physiol. Chemie **26**, 314 (1899); **47**, 294 (1906) und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 635—640 (1910).

4) W. R. Orndorff und J. R. Teeple, l. c.

5) **Literatur über Gallenfarbstoffe:** F. N. Schulz, Ergebn. d. Physiol. **2**, I, 174—179 (1903). Fr. Müller, Handb. d. Biochemie **1**, 731—735 (1909). B. v. Reinbold, Biochem. Handlexikon **6**, 277—292 (1911). R. v. Zeynek in »Der Harn«, Handb. herausgeg. von C. Neuberg, Berlin, J. Springer, 1911, S. 948—955.

Luftsauerstoffes, sowie bei vorsichtiger Oxydation mit Jod u. dgl. auftretende grüne Färbung rührt von Biliverdin $C_{32}H_{36}N_4O_8$ her; bei weiterer Oxydation tritt das blaue, schön fluoreszierende Cholecyanin und schließlich das bräunlichgelbe Choletelin ($C_{32}H_{36}N_4O_{12}$?) auf.

Obermayer und *Popper*[1]) haben durch Anwendung einer äußerst empfindlichen Reaktion (blaugrüner Ring bei Schichtung mit einer kochsalz- und jodkaliumhaltigen Jodtinktur) gezeigt, daß der Gallenfarbstoff, welcher auch im Harne Gesunder spurenweise auftritt, bei gewissen Krankheiten, ohne daß Icterus vorhanden zu sein braucht, vermehrt ausgeschieden wird; so bei Leberkrankheiten, unkompensierten Herzfehlern, Pneumonie, Gelenkrheumatismus usw. Auch im pneumonischen Sputum ist regelmäßig Bilirubin vorhanden.

Bilipurpurin.

Dem mit einer Mineralsäure angesäuerten Alkoholextrakte aus Rindergalle kann durch Äther ein Farbstoff entzogen werden, das Bilipurpurin von *Löbisch*[2]), das in dunkelvioletten, metallisch glänzenden Schuppen kristallisiert und dessen Lösungen durch ihren schönen Dichroismus ausgezeichnet sind; sie erscheinen rotviolett im durchfallenden, grün im auffallenden Lichte. Es scheint sich hier um ein Anhydrid des Bilirubins zu handeln: $C_{32}H_{36}N_4O_6 - H_2O = C_{32}H_{34}N_4O_5$.

Andererseits hat *Marchlewski*[3]) gezeigt, daß das Bilipurpurin, welches mit dem »Cholehämatin« älterer Autoren identisch ist, auch mit dem Phylloerythrin übereinstimmt, einem Umwandlungsprodukte des Chlorophylls, das aus dem Fäces mit Gras gefütterter Kühe gewonnen werden kann. Es macht also den Eindruck, als ob ein Umwandlungsprodukt des Chlorophylls, das aus dem Darme resorbiert worden ist, mit der Galle zur Ausscheidung gelangen könnte. Die Galle scheint übrigens auch ungefärbte Vorstufen dieses Pigmentes zu enthalten, aus denen

---

1) F. Obermayer und H. Popper, Wiener klin. Wochenschr. 1908, 895.

2) W. F. Löbisch und M. Fischler, Monatsh. f. Chemie **24**, 335 (1903) und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **112**, II b, 159 (1903).

3) L. Marchlewski, Z. f. physiol. Chemie **43**, 207 (1904); **45**, 466 (1905).

dasselbe unter Einwirkung des Luftsauerstoffes entsteht. Aus Galle von Schafen verschwindet dieser Farbstoff bei chlorophyllfreier Trockenfütterung, um nach Grasfütterung sogleich wieder zu erscheinen.

Urobilin.

In unmittelbarem Zusammenhange mit der Frage des Hämatinabbaues im Tierkörper steht das Problem des Urobilins, als eines Farbstoffes, welcher einer Reduktion des Gallenfarbstoffes im Darme seine Entstehung verdankt. Diese von *Jaffe* in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckte interessante Substanz entsteht im Harne aus einem farblosen Chromogen, dem (von *Saillet* genauer studierten) Urobilinogen, das sich mit größter Leichtigkeit in Urobilin umwandelt. Im frischen, normalen Harne kommt nach *Saillet* nur Urobilinogen vor; in pathologischen Harnen kann anscheinend gelegentlich auch fertig gebildetes Urobilin zur Ausscheidung gelangen.

Die Literatur über das Urobilin ist außerordentlich umfangreich und voll von Widersprüchen[1]). Die Urobiline, die von zahlreichen Autoren[2]) dargestellt worden sind, werden keineswegs gleichlautend geschildert, und noch viel weniger gilt dies von den sogenannten Urobilinoiden, die durch Reduktion bzw. Oxydation aus Gallenfarbstoffen, aus Hämopyrrol und anderen Blutfarbstoffderivaten erhalten worden sind. Da nun aber das Urobilin in sehr geringen Mengen zugänglich ist, konnten die meisten der chemischen Kriterien, die man sonst zur Prüfung der chemischen Reinheit und Einheitlichkeit anzuwenden pflegt, hier nicht in Betracht kommen. Man hat daher stets auf die optische Untersuchung dieses Farbstoffes den größten Wert gelegt, umsomehr als er durch sein wohlcharakterisiertes spektrales Verhalten und durch die prächtige Färbung seiner Lösungen ausgezeichnet ist: eine ammoniakalische Lösung desselben erscheint

1) **Literatur über Urobilin:** Neubauer und Huppert, Analyse des Harns, 10. Aufl. 1898, 513—535. H. Kayser, Handb. d. Spektroskopie **4**, 164—172 (1908). K. Thomas, Über Urobilinogen. Inaug.-Dissert. Freiburg (1907). O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie, S. 702—707, 7. Aufl. 1910. F. Müller, Handb. d. Biochemie **1**, 736—739 (1909). A. Ellinger, Handb. d. Biochemie **3**, I, 631—634 (1910). B. v. Reinbold, Biochem. Handlexikon **6**, 282—288 (1911).

2) Jaffe, Mac Munn, Eichholz, Garrod u. Hopkins, Saillet u. a.

bei Gegenwart von etwas Chlorzink rosarot mit prachtvoller, grüner Fluoreszenz.

Auch bei den Versuchen zur quantitativen Bestimmung des Urobilins waren die optischen Qualitäten desselben ausschlaggebend. Den älteren Methoden gegenüber (die auf der Beobachtung der Schichtendicke oder Verdünnung beruhten, bei welchen der charakteristische Absorptionsstreifen oder die Fluoreszenz des Urobilins eben bemerkbar wurde oder verschwand) stellte ein von *Friedrich Müller* und *Dietrich Gerhardt*[1]) ausgearbeitetes spektrophotometrisches Urobilinbestimmungsverfahren einen wesentlichen Fortschritt dar; doch nimmt auch dieses Verfahren auf die ungemein große Labilität des Urobilins nicht ausreichende Rücksicht; auch wurde, da das Absorptionsverhältnis des Urobilins damals nicht bekannt war, dasjenige des nahe verwandten Hydrobilirubins von *Maly*, welches durch Reduktion aus dem Bilirubin hervorgeht, den Berechnungen zugrunde gelegt.

Spektrophotometrische Urobilinbestimmung.

Nun bietet aber die spektrophotometrische Methode, insbesondere die Ermittelung des Absorptionsverhältnisses eines mit einem charakteristischen Absorptionsspektrum ausgestatteten Farbstoffes (durch Ermittelung des bei einer Lösungskonzentration C gegebenen Extinktionskoeffizienten E nach der Relation $A = \frac{C}{E}$) einen außerordentlich wertvollen Maßstab seiner Reinheit. Von zwei miteinander zu vergleichenden Präparaten eines und desselben Farbstoffes wird man dasjenige als das reinere zu betrachten haben, welches ein größeres Extinktionsvermögen und dementsprechend das kleinere Absorptionsverhältnis besitzt, daher bereits in geringerer Konzentration das gleiche Extinktionsvermögen geltend macht.

Ich habe daher einen meiner Schüler, Herrn *Charnas*[2]), veranlaßt, auf dem Wege der quantitativen Spektrophotometrie zu ermitteln, wie die Reindarstellung und quantitative Bestimmung des Urobilins in rationeller Weise bewerkstelligt werden könnte.

Es hat sich nun herausgestellt, daß das Urobilin nicht nur gegen gröbere chemische Eingriffe, wie Säure- und Alkalieinwir-

1) D. Gerhardt, Inaug.-Dissert. Berlin 1899, Z. f. klin. Med. **32** (1897).
2) D. Charnas, Biochem. Z. **20**, 401 (1908).

kung in der Wärme, sondern auch gegen die dauernde Einwirkung »indifferenter« Lösungsmittel, wie Alkohol, Chloroform u. dgl. sowie gegen Belichtung so außerordentlich empfindlich ist und davon in seiner Färbekraft in so hohem Grade beeinträchtigt wird, daß die Versuche, das fertige Urobilin in exakter Weise auf spektrophotometrischem Wege zu bestimmen, von vornherein aussichtslos erscheinen mußten.

Urobilinogen.

Die Reindarstellung und quantitative Bestimmung des Urobilins gelingt vorderhand wenigstens nur auf dem Wege des Urobilinogens.

Die Überführung des Urobilins in Urobilinogen kann in leidlicher Weise durch Reduktion mit Natriumamalgam in Sodalösung bewerkstelligt werden, wenn das neu entstehende Alkali durch gleichzeitige Einleitung eines Kohlensäurestromes beseitigt wird. Doch ist bei jedem chemischen Reduktionsverfahren die Gefahr der »Überreduktion« unter Verlusten an Urobilinogen vorhanden. Dagegen gelingt die Überführung des Urobilins in Urobilinogen im Harne sehr leicht und anscheinend vollständig durch Einleitung der alkalischen Harngärung. Durch ein geeignetes Verfahren, wobei der vergorene Harn mit Weinsäure angesäuert und mit Äther extrahiert, der Extrakt schließlich durch Petroläther von Verunreinigungen befreit wird, gelingt es, völlig farblose Urobilinogenlösungen zu erhalten.

Wird eine solche Lösung belichtet, so wandelt sich die Substanz schnell in Urobilin um, welches dann vermittelst einer äußerst vorsichtigen Behandlung (durch Aussalzung mit Ammonsulfat, Alkoholextraktion bei niederer Temperatur, Eindunsten und Trocknen im Vakuum bei sehr niedrigem Drucke) rein gewonnen werden kann.

Verhalten des reinen Urobilins.

Das reine Urobilin stellt ein amorphes Pulver von grünlichem Metallglanze dar, dessen Lösungen durch ihre schönen, satten Färbungen, sowie durch ihre prachtvolle Fluoreszenz ausgezeichnet sind. Die elementare Zusammensetzung desselben ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, doch geht schon aus den vorliegenden orientierenden Analysen mit Sicherheit hervor, daß die von *Garrod* und *Hopkins*[1]) geäußerte Meinung, das Urobilin enthalte

1) A. E. Garrod und F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. **20**, 112 (1896); **22**, 451 (1898).

nur etwa halb soviel Stickstoff wie das Hydrobilirubin bzw. das Bilirubin, unzutreffend ist; der Stickstoffgehalt des Urobilins steht vielmehr demjenigen der genannten Verbindungen sehr nahe. Das Extinktionsvermögen als Maß für die Färbekraft erwies sich für dieses reinste Urobilin außerordentlich hoch und übertrifft dasjenige des Hydrobilirubins, welches, auf Grund von *Vierordts* Ermittelungen, bisher der Bestimmung des Urobilins zugrunde gelegt worden war, um ein Mehrfaches. Die älteren Zahlenangaben über den absoluten Urobilingehalt des Harnes sind also, da auf Basis unrichtiger Standardzahlen gewonnen, nicht brauchbar, und dies um so weniger, als die Zersetzlichkeit des Urobilins und seine Neubildung aus etwa noch vorhandenem Urobilinogen dabei nicht genügend berücksichtigt worden ist.

Nun liegt es aber auf der Hand, daß es für physiologische Zwecke vor allem darauf ankommt, die Summe Urobilin + Urobilinogen zu bestimmen; diese ist von Interesse, nicht aber jener zufällige Bruchteil des Urobilinogens, der sich gerade unter den gegebenen Verhältnissen bereits in Urobilin umgewandelt hat.

Das Problem, diese Summe Urobilin + Urobilinogen im Harne quantitativ zu bestimmen, ist nun von *Charnas* in der Weise gelöst worden, daß zunächst durch Vergärung des Harnes alles darin vorhandene Urobilin in Urobilinogen umgewandelt wird. Sodann wird angesäuert, ausgeäthert und die Urobilinogenlösung, wenn nötig, durch Petroläther von verunreinigenden Farbstoffen befreit.

Bestimmung des Urobilinogens.

Die quantitative Bestimmung des Urobilinogens erfolgt schließlich auf spektrophotometrischem Wege mit Hilfe der Ehrlichschen Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd[1]) $C_6H_4 \begin{cases} N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases} \\ COH \end{cases}$ und beruht auf der Tatsache, daß sich dieses Reagens in einer mineralsäurehaltigen Lösung mit Urobilinogen unter Bildung eines roten, durch einen charakteristischen Absorptionsstreifen ausgezeichneten Farbstoffes umsetzt. Unter genauer

1) P. Ehrlich, Med. Woche 1901, 151. Pröscher (Labor. von Ehrlich), Z. f. physiol. Chemie **31**, 520 (1900). O. Neubauer, Münchener med. Wochenschr. 1903, 1846. R. Bauer (Klinik Neußer, Wien), Zentralbl. f. innere Med. **26**, 833 (1905). K. Thomas, l. c.

Einhaltung gewisser Kautelen erfolgt diese Umsetzung quantitativ.

Man kann die spektrophotometrische Bestimmung auf gewichtsanalytischem Wege unter Verwertung eines von *Saillet* angegebenen Prinzipes kontrollieren, indem man die ätherische Urobilinlösung im Scheidetrichter mit reinem Wasser versetzt und zur Überführung in Urobilin einen Tag dem Sonnenlichte aussetzt. Das Urobilin wird (im Gegensatze zum ätherlöslichen Urobilinogen) vom Wasser leicht aufgenommen, aus seiner Lösung durch Sättigung mit Ammonsulfat gefällt, abfiltriert, lufttrocken mit absolutem Alkohol extrahiert und die filtrierte alkoholische Lösung schließlich in einem gewogenen Schälchen getrocknet und zur Wägung gebracht.

Die Arbeiten über die physiologische Bedeutung des Urobilins hatten unter dem Umstande zu leiden, daß eine exakte Methode zur Bestimmung des Harnurobilins bis vor kurzem nicht existiert hat und eine solche zur genauen Ermittelung des Urobilingehaltes der Fäces auch heute noch nicht ausgearbeitet ist. So wird es erklärlich, daß die Rolle, welche dem Urobilin im Haushalte des normalen und pathologisch veränderten Organismus zukommt, recht unvollkommen bekannt ist.

Reduktion des Bilirubins zu Urobilin im Darme.

Im normalen Organismus ist der Ursprung des Urobilins sicherlich, wie *Friedrich Müller* angegeben hat, ein enterogener. Das Bilirubin der Galle wird im Darme durch einen Reduktionsprozeß infolge des Zusammenwirkens der Darmbakterien mit der Schleimhaut zu Urobilinogen umgewandelt. Doch scheint letztere, nach den neuen Untersuchungen von *Steensma*[1]) nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, indem ihre Bedeutung sich darauf beschränken dürfte, die Reduktionswirkung, welche von anaëroben Bakterien ausgeübt wird, zu begünstigen. (Dagegen hatten französische Autoren behauptet[2]), die Reduktionswirkung sei im wesentlichen durch die Wirkung der Epithelzellen bedingt; dieselbe bleibe in Kulturen der Darmbakterien aus, werde dagegen durch Extrakte aus der Dünndarm-

1) F. A. Steensma, Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien, Sept. 1910, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 816 (1910).

2) Gilbert und Hercher, C. R. Soc. de Biol. **63**, 597, 802 (1907).

schleimhaut, angeblich unter Mitwirkung einer Katalase, prompt bewirkt.) Die Reduktion erfolgt unter normalen Verhältnissen vorwiegend im Dickdarme, also dort, wo die bakteriellen Prozesse die größte Rolle spielen. Es ist ohne weiteres verständlich, weshalb starke Abführmittel die Urobilinausscheidung im Harne herabsetzen, und weshalb dieselbe bei Abschluß der Galle vom Darme ganz sistiert; warum ferner beim Säuglinge das Auftreten des Urobilins mit demjenigen einer bakteriellen Darmflora zusammentrifft. Die Reduktion des Bilirubins ist unter normalen Verhältnissen eine so intensive, daß die frischen Fäces keinen Gallenfarbstoff enthalten, sondern nur Urobilinogen, welches an der Luft sehr bald in Urobilin übergeht. Die Behauptung, daß die Färbung des Fäces im wesentlichen vom Urobilin herrühre, ist sicherlich unrichtig[1]). Beim Kaninchen fehlt das Urobilin sowohl im Darme als auch in den Fäces[2]).

Hemibilirubin.

Es ist nun für die Urobilinfrage von größtem Interesse, daß es kürzlich *Hans Fischer*[3]) auf der Klinik *Friedrich Müllers* in München gelungen ist, eine urobilinogenartige Substanz durch Reduktion von Bilirubin mit Natriumamalgam in schön kristallisiertem Zustande zu erhalten. Die Isolierung dieses Körpers, die unter strengem Ausschluß von Sauerstoff erfolgen muß, beruht darauf, daß sich derselbe sowohl aus sauerer als auch aus alkalischer Lösung mit Chloroform extrahieren läßt. Aus Essigäther und Ligroin kristallisiert derselbe in schönen, großen Prismen. Demselben kommt die Zusammensetzung $C_{16}H_{20}N_2O_3$ zu, und man könnte sich ihn aus dem halben Moleküle des Bilirubins $C_{32}H_{36}N_4O_6$ durch einfache Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen entstanden denken. Eine Lösung dieser Substanz, für welche der Entdecker den Namen Hemibilirubin vorschlägt, verhält sich, von ihrem neutralen Charakter abgesehen, ähnlich wie eine Urobilinogenlösung: sie gibt die Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd und wandelt sich an der Luft mit großer Schnelligkeit in einen orangeroten, sodann braunen

1) F. A. Steensma, l. c.

2) Fromhold (Laborat. Salkowski), Z. f. physiol. Chemie **53**, 340 (1907) und Zeitschr. f. exper. Pathol. **9**, 268 (1911) (Therap. Klinik Moskau).

3) H. Fischer (Klinik Friedrich Müller, München), Z. f. physiol. Chemie **73**, 204 (1911).

Farbstoff mit grünem Oberflächenschimmer um, der das spektrale Verhalten und die Reaktionen des Urobilins zeigt.

Kreislauf des Urobilins.

Ein Teil des im Darme gebildeten Urobilinogens gelangt mit den Fäces zur Ausscheidung. Ein anderer Teil aber wird resorbiert und durch den Blutkreislauf der Leber zugeführt, gelangt von dort aus in die Galle und mit dieser in den Darm zurück, vollführt also einen vollständigen Kreislauf. Ob allerdings der Hauptanteil des resorbierten Urobilins sich an diesem Kreislaufe beteiligt, ist nicht sichergestellt; es ist sehr wohl möglich, daß die Leber denselben anderweitig verarbeitet. Manche Autoren vermuten eine Rückverwandlung des Urobilins in Bilirubin. Injiziert man Hunden Urobilin, so soll unter Umständen nicht, wie man erwarten möchte, Urobilin, sondern Bilirubin in den Harn übertreten; auch soll unter diesen Umständen die Bilirubinausscheidung in der Galle vermehrt sein[1]). Dagegen bewirkt eine Verfütterung von Urobilin in Keratinkapseln beim Menschen, ebenso auch subkutane oder intravenöse Einführung beim Kaninchen eine bedeutende Vermehrung dieses Farbstoffes im Harne[2]). Wie Sie sehen, handelt es sich hier um ganz ungenügend geklärte Verhältnisse.

Rolle der Leber.

Sichergestellt dagegen ist die Tatsache, daß die Leber bei der Verarbeitung des Urobilins irgendwie beteiligt ist; derart, daß Leberläsionen verschiedener Art, z. B. Lebercirrhose, Phosphor- und Chloroformintoxikation usw., eine vermehrte Urobilinausscheidunng bewirken können. Es hängt offenbar vielfach vom Zustande der Leber ab, ob das im Darme entstandene Urobilin in den Harn übertritt oder nicht, und es hat der Urobilinnachweis im Harne infolgedessen für die Diagnose von Leberaffektionen eine gewisse Bedeutung gewonnen[3]). Auch

1) Th. Brugsch und K. Kawashima, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 645 (1911).

2) A. A. Ladage, Inaug.-Dissert. Leyden 1899, zit. n. Jahresber. f. Tierchemie 1899, 838. Fromhold, l. c.

3) F. Fischler (Med. Klinik Heidelberg, Vorst. Krehl), Münchener med. Wochenschr. 1908, 142, vgl. auch Tefik und Ibrahim, Zeitschr. f. Urologie **3**, 703 (1909). Doyon, Gautier und Policard, C. R. Soc. de Biol. **65**, 574 (1908); **66**, 616 (1909). E. Münzer und F. Bloch, Arch. f. Verdauungskr. **17**, 260 (1911).

die bei Infektionskrankheiten (wie beim Scharlach und den Masern) auftretende Urobilinurie dürfte mit einer Leberschädigung zusammenhängen[1]).

Eine andere Frage dagegen ist die, ob die Leber das Urobilin selbständig zu bereiten vermag, ob also eine hepatogene Urobilinurie existiert. Es ist *Fischler* in Heidelberg[2]) gelungen, durch vorsichtige Vergiftung von Hunden mit Phosphor und Amylalkohol eine künstliche Lebercirrhose zu erzeugen. Wurde nun bei solchen Hunden die Galle durch eine komplette Fistel nach außen abgeleitet, derart, daß nichts davon in den Darm gelangte, so hätte man erwarten können, daß solche Tiere nicht mehr imstande wären, Urobilin zu produzieren. Trotzdem reagierten dieselben angeblich auf einen (z. B. durch intravenöse Wasserinjektion erzeugten) vermehrten Zerfall roter Blutkörperchen mit Urobilinausscheidung in der Galle. Die Beweiskraft dieser Versuche wird jedoch von *Hildebrand*[3]) angefochten, der sowohl eine hepatogene als eine hämatogene Entstehung des Urobilins leugnet und nur den bakteriellen enterogenen Entstehungsmodus gelten läßt. Es scheint übrigens, daß auch in infizierten Gallenwegen eine bakterielle Reduktion des Bilirubins zu Urobilin bzw. Urobilinogen erfolgen kann.

Vermag sich Blutfarbstoff direkt in Urobilin umzuwandeln?

Es ist nun allerdings meiner Meinung nach vorläufig noch keineswegs ausgeschlossen, daß sich unter der Wirkung bakterieller und fermentativer Prozesse Blutfarbstoff direkt in Urobilin verwandeln kann. Im allgemeinen ist die Urobilinurie, die nach toxischem Blutkörperchenzerfalle oft zur Beobachtung gelangt, ja sicherlich ebensowenig »hämatogen« wie der zugehörige Icterus. Der Vorgang ist vielmehr einfach der, daß aus den zerfallenden Erythrocyten viel Gallenfarbstoff in der Leber bereitet wird und dieser nun seinerseits den Darmbakterien

1) E. Rach und A. v. Reuß (Pädiatrische Klinik Wien), Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**, 460 (1911).

2) F. Fischler, Z. f. physiol. Chemie **47**, 336 (1906); **48**, 419 (1906 Arch. f. klin. Med. **93**, 427 (1908) und Deutsch. med. Wochenschr. **34**, 869 (1908).

3) W. Hildebrand, Münchener med. Wochenschr. **56**, 710, 763 (1909), Deutsche med. Wochenschr. **34**, 2161 (1908) und Zeitschr. f. klin. Med. **59**, 351 (1906).

reichliches Material zur Urobilinbereitung liefert. Es liegen nun aber doch Beobachtungen vor, welche eine Urobilinbildung in hämorrhagischen Ergüssen und bei der Organautolyse[1]) wahrscheinlich machen. *Gerhardt*[2]) hat bei einem Falle von Karzinom der Gallenblase mit hämorrhagischen Ascites reichliche Mengen von Urobilin (neben Bilirubin) im Harne nachgewiesen, obgleich sich später bei der Sektion eine völlige Verlegung des Ductus choledochus ergab. Trotzdem kann auch in solchen Fällen die hämatogene Urobilinurie vielleicht nur vorgetäuscht sein. Es ist dies nach *Steensma*[3]) z. B. bei ikterischen Hunden mit unterbundenem Ductus choledochus der Fall. Wenn dieselben Blutungen in den Magendarmkanal bekommen, so soll Urobilin deswegen auftreten, weil mit dem Blute gleichzeitig Bilirubin in den Darm hineingelangt ist. Immerhin scheint mir dieses Problem ebenso wie die Frage des Urobilinkreislaufes einer weiteren Bearbeitung noch dringend bedürftig. *Brugsch* und *Retzlaff*[4]) schätzen die Menge Gallenfarbstoff, die täglich in den Darm entleert wird, auf etwa 2 Gramm; davon sollen sich unter normalen Verhältnissen 1—2 Zentigramm, bei Urobilinurie aber 1—2 Dezigramm im Harne wiederfinden; also jedenfalls nur ein geringer Bruchteil.

Auch wäre festzustellen, ob nicht etwa das Hämatoporphyrin, welches sich z. B. bei Bleikolik und Sulfonalvergiftung oft gleichzeitig mit Urobilin im Harne findet, nicht etwa eine direkte Quelle des letzteren bilden könne[5]).

1) A. Magnus Levy, Hofmeisters Beitr. **2**, 26, 278 (1902).

2) D. Gerhardt, Zeitschr. f. klin. Med. **32**, 303 (1897).

3) F. A. Steensma, l. c.

4) Th. Brugsch und Retzlaff, Referat in Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 25.

5) Vgl. auch die unter der Leitung von Th. Brugsch ausgeführten Versuche von Tsuchija über Urobilinausscheidung nach Fütterung und Injektion von Blut (Zeitschr. f. experim. Pathol. **7**, 352 [1909]), ferner eine Angabe von Biffi (Bull. Scienze med. 1907, zit. Biochem. Zentralbl. **7**, 265 [1908]), derzufolge im Leichenblute des Menschen reichlich Urobilin und Urobilinogen vorkommen soll, während es im Leben normalerweise fehlt.

XI. Vorlesung.

Eiweißstoffe des Blutserums, Lymphbildung, Exsudate und Transsudate.

Nachdem wir nunmehr die beiden augenfälligsten Eigenschaften des Blutes, seine Farbe und seine Gerinnungsfähigkeit sowie deren Substrat, kennen gelernt haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit naturgemäß dem ungefärbten Anteile des Blutes und seinen der Menge nach wichtigsten Bestandteilen zu, den Eiweißkörpern, welche in gelöster Form, als Serumeiweißkörper, die Blutbahnen erfüllen und nach Passieren der Gefäßwände, als Bestandteile der Lymphe, die Gewebe durchtränken.

Serumeiweißkörper.

Man pflegt die Serumeiweißkörper in Globuline und Albumine einzuteilen[1]). Die Bezeichnung »Globuline«, die von *Alexander Schmidt* herrührt, ist eigentlich recht veraltet, da sie der irrigen und längst widerlegten Meinung entstammt, daß die Globuline dem Zerfalle von Leukocyten ihre Entstehung verdanken. Bekanntlich unterscheiden sich die Globuline durch ihre leichtere Fällbarkeit, ihren sauren Charakter und ihre Unlöslichkeit in reinem Wasser von den Albuminen.

Globuline.

Es liegen zahlreiche Versuche vor, um die Gesamtheit der »Globuline« (d. h. der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbaren Serumbestandteile) in mehrere Fraktionen zu zerlegen. Namentlich das *Hofmeistersche* Verfahren der fraktionierten Salzfällung mit Ammonsulfat hat zu diesem Zwecke Anwendung ge-

1) **Literatur über die Eiweißstoffe des Blutserums:** O. Hammarsten, Ergebn. d. Physiol. **1**, 330—354 (1902). P. Morawitz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 70—80 (1909). F. Samuely, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 356—376 (1910).

funden und *Fuld* und *Spiro*[1]) sowie *Ernst Pick*[2]) haben das bereits durch Drittelsättigung fällbare »Euglobulin« von dem schwerer fällbaren »Pseudoglobulin« gesondert. Später ist diese Aufteilung, die ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden hat, jedoch noch weiter geführt worden: man hat das Globulin in drei Fraktionen getrennt[3]), bzw. sowohl das »Eu-« als auch das »Pseudoglobulin« in einen in Wasser löslichen und in einen darin unlöslichen Anteil sondern wollen[4]). Die Meinungen über den Wert derartiger, auf einem einzigen physikalischen Prinzipe basierender Trennungsmethoden sind aber geteilt; man hat immer mehr und mehr einsehen gelernt, daß die Fällungsverhältnisse von Eiweißkörpern durch die Gegenwart von Beimengungen und durch an sich wenig auffällige sekundäre Veränderungen in hohem Grade abgeändert werden; es kann daher die Frage vorderhand keineswegs für erledigt gelten, wie viele Serumglobuline tatsächlich existieren.

Albumine.

Ähnlich liegen die Dinge auch für die Albumine. Hier waren die Verhältnisse allerdings insofern wesentlich günstiger, als es durch Anwendung des *Hofmeisterschen* Verfahrens *Gürber* gelungen ist, das Serumalbumin kristallisiert zu erhalten. *Hofmeister* hat das Eieralbumin in der Weise in kristallisierter Form dargestellt, daß er durch Halbsättigung mit Ammonsulfat die Globuline beseitigte und das Filtrat nunmehr durch ganz langsames Eindunsten bei Zimmertemperatur konzentrierte. Bei Anwendung dieses sinnreichen Verfahrens gelingt es unschwer, namentlich wenn man etwas Säure hinzufügt, das Serumalbumin in wohlausgebildeten Kristallen zu gewinnen. Man hat verschiedene mikroskopische Kristallformen unterschieden: neben einfachen Nadeln schöne bergkristallähnliche Formen, aus hexagonalen Prismen mit aufgesetzter Pyramide bestehend usw. Doch wäre es verfehlt, daraus ohne weiteres auf eine chemische Vielheit schließen zu wollen; denn es ist gelungen, die einzelnen Formen durch Umkristallisieren in einander überzuführen. Auch ist man nicht ohne weiteres berechtigt, den nicht kristallisierenden Ei-

1) E. Fuld und K. Spiro, Z. f. physiol. Chemie **31**, 132 (1900).
2) E. P. Pick, Hofmeisters Beitr. **1**, 351 (1902).
3) O. Porges und K. Spiro, Hofmeisters Beitr. **3**, 277 (1903).
4) E. Freund und J. Joachim, Z. f. physiol. Chemie **36**, 407 (1902).

weißrest, der unter allen Umständen bei Verarbeitung von Serumalbumin zurückbleibt, als »Conalbumin« dem kristallisierten Albumin gegenüberzustellen; denn wir vermögen die Momente, welche hier die Kristallisation hemmen, vorderhand keineswegs zu übersehen. Andererseits schließt aber auch die Identität der Kristallformen die Möglichkeit nicht ganz aus, daß es sich um ein Gemenge verschiedener chemischer Individuen handelt; man hat z. B. beobachtet, daß, wenn man ein Gemenge aus Serumalbumin und Ovalbumin bereitet und mit Hilfe von Ammonsulfat dann die Kristallisation einleitet, völlig gleichartige Kristalle zur Ausscheidung gelangen können. Sie sehen also, die Verhältnisse sind hier recht wenig geklärt[1]).

Übergang von Albumin in Globulin.

Das Verhältnis der einzelnen Serumeiweißkörper zueinander erscheint in einem wesentlich veränderten Lichte, seitdem *Moll*[2]) im Laboratorium von *Pohl* in Prag gezeigt hat, daß kristallisiertes Serumalbumin durch Erwärmen auf 60° bei schwach alkalischer Reaktion eine Umwandlung in einen Körper erleidet, der in seinen Eigenschaften durchaus mit dem Globulin übereinstimmt. Diese Übereinstimmung bezieht sich sogar auf das Verhalten gegenüber der Präcipitinreaktion, und zwar soll das Albumin zunächst in Pseudoglobulin und dieses in Euglobulin übergehen. Bei Körpertemperatur trat nun allerdings diese Veränderung nicht ein, und es läßt sich vorläufig auch nicht sagen, ob dieselbe von physiologischer Bedeutung ist; es wäre aber immerhin sehr wohl möglich, daß der Organismus über katalytische Mittel verfügt, welche einen Ablauf dieser Reaktion auch bei Körpertemperatur bewirken könnten. Übrigens scheint zum mindesten ein Übergang der verschiedenen Globulinarten ineinander sich bereits bei der Autolyse zu vollziehen[3]). Ein Übergang von Albumin in Globulin soll z. B. im Blute von Hunden nach Antipyrindarreichung vor sich gehen[4]).

---

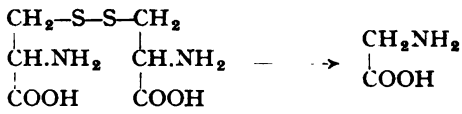
1) **Literatur über kristallisiertes Serumalbumin:** F. N. Schulz, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena 1901. Inagaki, Phys. med. Ges. Würzburg 1905. Gruzewska, Compt. Rend. **128**, 1535 (1899).

2) L. Moll, Hofmeisters Beitr. **4**, 563 (1903); **7**, 311 (1905).

3) A. E. Taylor, Journ. of biol. Chem. **1**, 345 (1906).

4) Cervello; F. Breinl (Labor. von J. Pohl, Prag), Arch. f. exper. Pathol. **62**, 357 (1910); **65**, 309 (1911).

Da das Serumalbumin (nach *Abderhalden*) kein Glykokoll und ziemlich reichlich Cystin enthält, das Globulin dagegen weniger Cystin und ziemlich viel Glykokoll, vermutet *Breinl*, daß bei der unter Schwefelabspaltung sich vollziehenden Umwandlung von Albumin in Globulin ein Teil des im Albumin vorhandenen Cystins in Glykokoll umgesetzt wird:



Die quantitative Bestimmung der einzelnen Serumeiweißkörper wird meist nach den von *Hofmeister* und seinen Schülern[2]) ausgearbeiteten Prinzipien in der Weise vorgenommen, daß man eine durch Salzfällung isolierte Fraktion auf ein Filter bringt, mit demselben Medium, in dem die Fällung erfolgt ist, gut auswäscht, durch Hitzewirkung koaguliert und dann salzfrei wäscht. Schließlich wird entweder das direkte Gewicht der Fällung festgestellt (in diesem Falle muß man mit einem vorher gewogenen Filter arbeiten) oder der Stickstoffgehalt der Fällung nach *Kjeldahl* ermittelt. Mengenverhältnis der Serumeiweißkörper.

Man hat so die Gesamtmenge der Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat, diejenige der Albumine im Filtrate durch totale Sättigung ermittelt. Oder es wurde, wenn es sich um ungeronnenes Plasma handelte, zunächst das Fibrinogen mit Kochsalz, sodann die Gesamtheit der Globuline durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bestimmt. Oder man ging auch so vor, daß man durch Sättigung mit Kaliumacetat die Summe von Fibrinogen und einen Teil des Globulins, sodann durch Halbsättigung mit Ammonsulfat die Gesamtheit der Globuline fällte usw.[3]).

Die Zahl der Untersuchungen, die über die Relation der einzelnen Serumeiweißkörper zueinander unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen

---

1) Vgl. E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl. 1909, S. 233—234.

2) Pohl, Kauders, Spiro, Reye, Wallerstein, Lewinsky, Haak u. a.

3) Vgl. F. Samuely, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 373 (1910), vgl. auch die Literatur bei Porges und Spiro, l. c.

ausgeführt worden sind, ist eine große[1]). Man hat so im Hungerzustande, sowie auch bei den verschiedensten Infektionen und Immunisierungsvorgängen eine mehr oder minder starke Vermehrung der Globuline beobachtet. (Das wenige, was in dieser Beziehung hinsichtlich des Fibrinogens als festgestellt gelten kann, ist schon früher erwähnt worden.) Man hat insbesondere in bezug auf die Immunitätslehre auf diese Methode einige Hoffnungen gesetzt, die aber nicht in Erfüllung gegangen sind. So ist z. B. ein starker Anstieg der Euglobulinfraktion im Serum gegen Diphtherie immunisierter Pferde beobachtet worden; doch kann dieser nicht etwa durch das Antitoxin als solches bedingt sein, da *Ernst Pick*[2]) zeigen konnte, daß dieses (ebenso wie das Tetanusantitoxin und das Typhusagglutinin) zum mindesten im Pferdeserum nicht der Euglobulin-, sondern der Pseudoglobulinfraktion anhaftet. Erwähnung verdient die Trennung der labenden und der labhemmenden Substanzen des Blutserums, welche *Fuld* und *Spiro*[3]) nach demselben Prinzipe gelungen ist. Zahlreiche mühevolle Versuche über die Eiweißrelation in Exsudaten, Transsudaten, nephritischen Harnen usw.[4]) haben, soweit ich dieselben zu übersehen vermag, nicht viel Positives zutage gefördert. Sollte sich die Auffassung bestätigen, derzufolge die einzelnen Serumeiweißkörper untereinander in einem genetischen Zusammenhange stehen, so wäre von dieser Seite her auch in Zukunft wohl schwerlich viel zu erwarten.

Wiederersatz der Bluteiweißkörper.

Nicht uninteressant sind in dieser Hinsicht Versuche über den Wiederersatz der Bluteiweißkörper. Manche Tiere, namentlich Kaltblüter, vertragen Blutentziehungen sehr gut, vorausgesetzt, daß man für einen Ersatz der Blutflüssigkeit durch ein passendes Medium Sorge trägt.

---

1) **Literatur über die Relation der Serumeiweißkörper unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen:** P. Morawitz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 77—80 (1909), vgl. auch Th. St. Githens (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **5**, 515 (1904). Gibson und Banzhof, Journ. of exper. Med. **12**, 411 (1910).

2) E. P. Pick, Hofmeisters Beitr. **1**, 350 (1902).

3) E. Fuld und K. Spiro, Z. f. physiol. Chemie **31**, 132 (1900).

4) J. Joachim, Pflügers Arch. **93**, 558 (1903). O. Groß (Med. Klinik Straßburg), Arch. f. klin. Med. **86**, 578 (1906).

So hat z. B. *Nolf*[1]) gefunden, daß man einem Hundshai zirka vier Fünftel seines Blutes entziehen kann, wenn man dasselbe durch Meerwasser, das auf einen passenden osmotischen Druck verdünnt ist und überdies etwas Harnstoff enthält, ersetzt. Nach *Morawitz*[2]) kann das Blut von Hunden zum großen Teile durch eine Aufschwemmung gewaschener Hundeerythrocyten ersetzt werden, wenn man nur dafür sorgt, daß der Viskositätsverlust des Blutes durch Gummizusatz ausgeglichen wird. Man kann so den Eiweißgehalt des Blutserums auf etwa ein Drittel des normalen Wertes herabdrücken, und es war interessant, zu beobachten, in welcher Weise sich die Regeneration unter diesen Verhältnissen vollzieht. Diese geht selbst im Hungerzustande schnell vor sich, und zwar überwiegt im Anfange die Albuminfraktion; später sistiert der Zuwachs an Albumin und es erfolgt eine Globulinvermehrung. Es macht also den Eindruck, als ob ein Albuminvorrat in den Organen aufgespeichert wäre, der nach Bedarf an das Blut abgegeben wird, während das Globulin erst durch einen sekundären Vorgang zu entstehen scheint, (was ja mit der *Mollschen* Auffassung übereinstimmen würde).

Außer den genannten Eiweißkörpern finden sich sicherlich noch kleine Mengen von Proteinsubstanzen anderer Art im Blutserum.

Glutolin, Nukleoproteide, Seromukoid, Albumosen.

Ob das »Glutolin« von *Faust*[3]) als ein präformierter Serumbestandteil gelten darf, ist sehr fraglich. *Hammarsten*[4]) weist auf die Möglichkeit hin, daß es sich um ein durch die kombinierte Einwirkung von Salz und Säure denaturiertes Globulin handeln könnte.

Bemerkenswert ist die von *Pekelharing* beobachtete konstante Anwesenheit eines Nukleoproteids[5]) im Blutserum, das mit

1) P. Nolf, Arch. intern. de Physiol. **1**, 96.

2) P. Morawitz, Hofmeisters Beitr. **7**, 153 (1906); C. Inagaki (Physiol. Inst. Würzburg), Zeitschr. f. Biol. **49**, 77 (1907).

3) E. Faust (Pharmakol. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **41**, 218 (1898).

4) O. Hammarsten, Ergebn. d. Physiol. **1**, 337 (1902).

5) Pekelharing, Zentralbl. f. Physiol. 1895, 102. Huiskamp, Z. f. physiol. Chemie **32**, 145 (1901). E. Freund und J. Joachim, ibid. **36**, 407 (1902).

dem Aufbau und Abbau nukleinhaltiger Gewebselemente in Beziehung stehen dürfte. In dieser Hinsicht ist die im *Hofmeisterschen* Laboratorium gemachte Beobachtung einer enormen Vermehrung dieser Substanz bei einem Falle von Sepsis bemerkenswert[1]).

Zweifelhaft sind ferner die Angaben über das Vorkommen eines unkoagulablen Seromukoids, welches bei hydrolytischer Spaltung reduzierende Substanz und zwar Glukosamin liefert[2]), insofern es auch hier nicht ganz ausgeschlossen erscheint, daß es sich um ein durch sekundäre Veränderungen aus koagulablen Serumproteiden entstandenes Produkt handelt[3]). Es macht sich hier, ebenso wie bei der Frage des Vorkommens von Albumosen im Blutserum, die große Schwierigkeit geltend, das Blut unter sicherer Vermeidung sekundärer Spaltungsvorgänge, die zum Auftreten albumoseartiger Produkte führen können, zu koagulieren. Es kommt dabei vor allem auf die Einhaltung zweckmäßiger Reaktionsverhältnisse an; *Embden* und *Knoop*[4]) versuchten seinerzeit dieser Bedingung dadurch zu genügen, daß sie das Blut bei Gegenwart von primärem Kaliumphosphat auskoagulierten. Ich möchte aber auf diesen Gegenstand sowie auf den »Reststickstoff« hier nicht weiter eingehen, da derselbe später bei Gelegenheit der Frage der Eiweißresorption im Darme noch ausführlich erörtert werden soll.

Lymphe. Indem ich nunmehr zur Besprechung der Lymphe und ihrer Bildung übergehe, will ich hier doch wenigstens einige der Hauptergebnisse kurz erörtern, zu denen die Forschung auf diesem vielbearbeiteten und vielumstrittenen Gebiete gelangt ist. Ein ausführlicheres Eingehen auf diesen in das biophysikalische Gebiet hineinreichenden Gegenstand verbieten allerdings die

1) G. Liebermeister (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **8**, 439 (1906).

2) Zanetti, Ann. di Chimica e farmacol. **12**, (1897), zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **27**, 31. A. Eichholz, Journ. of Physiol. **23**, 173 (1898). Bywaters, Journ. of Physiol. **35**, Proc. Physiol. Soc. III. (1906) und Biochem. Z. **15**, 322, 344 (1909).

3) K. A. H. Mörner, Z. f. physiol. Chemie **34**, 254 (1901).

4) G. Embden und F. Knoop (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **3**, 120 (1903).

Grenzen, welche diesen Erörterungen gesteckt sind, und ich möchte es nicht unterlassen, diejenigen, welche sich über diese recht schwierige Materie sowie über die Literatur genauer zu belehren wünschen, auf die vortrefflichen kritischen Sammelreferate von *Ellinger*[1]), *Hamburger*[2]), *Asher*[3]), *Höber*[4]), *Overton*[5]) und *Magnus*[6]) zu verweisen.

Theorien betreffend die Lymphbildung.

Die grundlegenden Arbeiten *Carl Ludwigs* und seiner Schüler hatten zunächst zu der Anschauung geführt, daß die Entstehung der Lymphe auf eine Filtration des Blutplasmas durch die Kapillarwände zurückzuführen ist. Im letzten Dezennium des vergangenen Jahrhunderts trat jedoch *Heidenhain* mit einer Lehre in den Vordergrund, derzufolge manche Erscheinungen auf dem Gebiete der Lymphbildung nicht auf rein physikalischem Wege durch Filtration und Diffusion erklärt werden können, vielmehr auf eine besondere sekretorische Tätigkeit der Kapillarendothelien hinweisen.

Die Frage, welche von diesen beiden Anschauungen zutreffend sei, hat nun im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte eine sehr umfangreiche Literatur gezeitigt. Unter den zahlreichen Autoren, welche sich an dieser Kontroverse in verdienstvoller Weise beteiligt haben, möchte ich nur einige wie *Hamburger*, *Starling*, *Bayliss*, *Lazarus-Barlow*, *Cohnstein*, *Asher*, *O. Cohnheim*, *Spiro*, *Bottazzi*, *Carlson*, *Magnus*, *Korányi*, *Gley* und ihre Schüler und Mitarbeiter besonders erwähnen. In allen nur erdenklichen Kombinationen sind die Entstehungsbedingungen der Lymphe modifiziert worden und man hat diese in bezug auf die Druckverhältnisse in den Lymphstämmen, auf ihren Gehalt an Wasser, Eiweiß, Zucker und Salzen, auf ihren osmotischen Druck u. dgl. auf das sorgfältigste untersucht. Sehr zahlreiche Versuche sind so mit den lymphtreibenden Mitteln ausgeführt worden, und

1) A. Ellinger, Ergebn. d. Physiol. **1**, I, 355—394 (1902).

2) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre II, 30 (1904).

3) L. Asher, Biochem. Zentralbl. **4**, 1, 45 (1905).

4) R. Höber, Korányi-Richters Handb.: Physikal. Chemie und Medizin **1**, 345 (1907). Physikaliche Chemie der Zelle und der Gewebe. 3. Aufl. 1911.

5) E. Overton, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 851—876 (1907).

6) R. Magnus, Handb. d. Biochemie **2**, II, 99—115 (1909).

die von *Heidenhain* herstammende Unterscheidung zwischen den eine eiweißreiche Lymphe produzierenden Lymphagoga erster Ordnung (hierher gehören Extrakte aus Krebsmuskeln, Blutegeln, Muscheln, verschiedenen Säugetierorganen, ferner Pepton Hühnereiweiß, Bakterienprodukte, Erdbeeren, Himbeeren) und den eine wasserreiche Lymphe erzeugenden Lymphagoga der zweiten Ordnung (wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze) hat dabei eine große Rolle gespielt. Man hat den Druck in den Arterien und Venen gemessen und denjenigen in den Kapillaren zu berechnen versucht, wobei man die Druckverhältnisse durch Unterbindung der Aorta und einzelner Arterienstämme, durch Abklemmung der Pfortader und der unteren Hohlvene, sowie abgesonderter Venengebiete (wie derjenigen der Niere, der Speicheldrüse, des Hodens und der Extremitäten) modifizierte und gefäßverengende und -erweiternde Nerven durch Reizung, Durchschneidung und Giftwirkung spielen ließ. Man hat ferner durch Aderlässe die Füllung des Gefäßsystems verringert und umgekehrt durch Infusion hyper-, hypo- und isotonischer Lösungen der verschiedensten Salze, von Zucker, Harnstoff usw. eine vermehrte Füllung derselben bewirkt; man hat die Viskositätsverhältnisse des Blutes durch Infusion von Leim- und Gummilösungen abgeändert; man hat mit besonderer Mühe und Sorgfalt die spezifische Tätigkeit einzelner Organe (wie der Speicheldrüsen, der Nieren, der Leber, des Pankreas, der Muskeln) in ihrem Einflusse auf die Lymphbildung studiert usw.

Fragen wir nun schließlich, was bei dieser Fülle experimenteller Arbeit, die, wie ich ehrlich eingestehen will, wohl nur von jemanden, der auf diesem Spezialgebiete Fachmann ist, ganz richtig bewertet werden kann, sich als Endresultat ergeben hat, so kommen wir leider zu der Einsicht, daß auch heute noch keine Einigung über die Grundfragen erzielt worden ist. Manche Fachleute stehen unbedingt auf dem Standpunkte, daß alle hier in Betracht kommenden Erscheinungen rein physikalisch-chemisch erklärt werden können. So resumiert z. B. *Ellinger*[1]), »daß keine Tatsache bekannt ist, welche uns zwingt, bei diesem

1) l. c. S. 392.

Prozesse die Mitwirkung anderer Kräfte anzunehmen, als derjenigen, welche wir auch außerhalb des Tierkörpers wirksam sehen und welche, um einen Ausdruck *Heidenhains* zu gebrauchen, physikalisch definierbar sind«.

Gegenüber einer solchen Auffassung weist z. B. ein anderer Kenner diese Gebietes, *Magnus*[1]), in seiner Zusammenfassung auf die von zahlreichen Forschern gemachte Beobachtung hin, daß die Lymphe und die Gewebsflüssigkeiten eine höhere molekulare Konzentration besitzen können, als das Blut; die dafür vielfach gegebene Erklärung, daß aus den Blutgefäßen eine dem Blut isotonische Flüssigkeit in die Gewebe trete, und daß erst durch die Tätigkeit der Gewebszellen die molekulare Konzentration der Gewebsflüssigkeit erhöht werde, sei nicht befriedigend.

»Es scheint mir unmöglich,« sagt *Magnus*, »daß dauernd im Blute und in der Lymphe ein solcher Unterschied in der molekularen Konzentration besteht, ohne daß besondere Einrichtungen vorhanden wären, welche diesen Druckunterschied aufrecht erhalten. Es ist wohl am nächstliegenden, wenn wir diese Kräfte in die Gefäßwand selbst verlegen und ihnen die Fähigkeit zuschreiben, ein Druckgefälle auf ihren beiden Seiten aufrecht zu erhalten« ... Und weiter heißt es: »Überblicken wir die Tatsachen über die Bildung der Gewebsflüssigkeiten nunmehr in ihrer Gesamtheit, so ergibt sich über die hierbei wirksamen Kräfte ungefähr folgendes Bild: Das Blut und die Gewebsflüssigkeiten stehen in einem regen, gegenseitigen Austausch. Dieser wird bedingt erstens durch hydrostatische Druckunterschiede, welche zwischen Blut und Gewebe auftreten (Filtration), und zweitens durch alle Konzentrationsunterschiede, welche in den Säften innerhalb und außerhalb der Gefäßbahn entstehen (Osmose und Diffusion). Der größte Teil der beschriebenen Phänomene läßt sich auf diese Vorgänge zurückführen. Die »physiologische Komponente«, d. h. die von den Gefäßwänden selbst produzierte Energie spielt nur eine geringe Rolle, eine geringere jedenfalls, als es bei der Darmwand, den Nieren, Speicheldrüsen usw. der Fall ist. Das Vorhandensein eines dauernden Konzen-

1) l. c. S. 113.

trationsunterschiedes zwischen den Gewebsflüssigkeiten und dem Blute spricht aber sehr für die Annahme einer solchen Triebkraft in den Geweben.«

Daß *Heidenhain* aber zu weit gegangen ist, wenn er z. B. die so auffällige Wirkung den Lymphagoga erster Ordnung einfach als gesteigerte Sekretion der Kapillarendothelien deuten wollte[1]), kann wohl heute für ausgemacht gelten. Nach *Starling*[2]) muß man dabei an eine vermehrte Durchgängigkeit der Lebergefäße denken, welche anscheinend den Hauptanteil des gesteigerten Lymphstromes liefern; *Asher* und *Kusmine*[3]) vermochten durch Untersuchung von Leberstücken, die sie Hunden vor und nach Injektion von Pepton, Krebsmuskel- und Blutegelextrakt entnahmen, typische Veränderungen der Leberzellen, die sich auf Glykogengehalt, Vakuolisierung, Färbbarkeit u. dgl. bezogen, nachzuweisen.

Beziehungen zwischen Organtätigkeit u. Lymphbildung.

Leon Asher gebührt vor allem das Verdienst, durch eine Reihe von Arbeiten, die er in konsequenter Weise mit zahlreichen Mitarbeitern[4]) durchgeführt hat, die Beziehungen zwischen Lymphbildung und Organstoffwechsel aufgeklärt zu haben. Nach *Asher* ist die Lymphbildung ein Maß der Arbeit der Organe. Wird z. B. bei einem Hunde Speichelsekretion hervorgerufen, indem man seine Mundschleimhaut mit Essigsäure bepinselt, so sieht man eine vermehrte Lymphmenge aus den zugehörigen Lymphgefäßen strömen; dabei ist nun freilich die Drüse auch von einer vermehrten Blutmenge durchströmt. Daß diese letztere aber dabei nicht das wesentliche Moment bildet, geht aus dem bereits von *Cohnheim* hervorgehobenen Umstande hervor, daß Atropin Speichel- und Lymphsekretion zum Versiegen bringt, ohne die Zirkulation zu alterieren[5]). Andererseits sprechen auch *Ashers* neueste Erfahrungen dafür, daß ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Kapillardruckes und der Lymphbildung nicht besteht. Hingegen kann ein Zusammenhang

1) Vgl. auch P. Nolf, Arch. internat. d. Physiol. **3**, 229 (1905).
2) E. H. Starling, Journ. of Physiol. **16**, 224 (1894); **17**, 30 (1894).
3) L. Asher und Kusmine, Zeitschr. f. Biol. **46**, 554 (1905).
4) Barbéra, W. J. Gies, F. W. Busch, Kusmine, B. Böhm u. a.
5) L. Asher und Barbéra, Zeitschr. f. Biol. **36**, 154 (1898).

zwischen Kapillardruck und den austreibenden Kräften für die gebildete Lymphe allenfalls angenommen werden[1]).

Ebenso wurde von *Asher* und anderen Forschern[2]) für die Leber, den Darm, das Pankreas, die Schilddrüse, die Muskeln ein gewisser Zusammenhang zwischen der Lymphbildung und der spezifischen Organtätigkeit vielfach festgestellt.

Manche Wahrnehmungen über Anschwellung und stärkere Durchfeuchtung arbeitender Organe sind übrigens bereits alten Datums. Beobachtungen, wie z. B. diejenigen über die lymphagoge Wirkung des Blutes ermüdeter Tiere illustrieren die Schwierigkeit der Deutung derartiger Befunde[3]). In einer seiner neueren Arbeiten ist *Asher*[4]) zu der Schlußfolgerung gelangt, »daß jedenfalls in einem Organ, der Speicheldrüse, der Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeit ausschließlich durch die infolge der Drüsenzellentätigkeit geschaffenen osmotischen und Diffusionspotentiale geregelt wird. Weder Filtration noch spezifische Aktion der Kapillarendothelien haben hieran einen Anteil.« (Vgl. dagegen die Auffassung von *Magnus*.)

Es gilt für die Frage der Lymphbildung etwas ähnliches wie für diejenige der Blutgerinnung: Man würde den ungeheueren Aufwand an Mühe und Arbeit, der auf diese Probleme verwandt worden ist, und der durch die erzielten Aufklärungen schwerlich aufgewogen wird, wohl nicht ganz begreifen, wenn nicht, hier wie dort, das physikalische Problem außerordentlich wichtige pathologische Fragen einschließen würde. So steht denn die Lehre von der Bildung der entzündlichen Exsudate und der Ödeme mit den vorhin erörterten Fragen im allerengsten Zusammenhange, und das sind eben Dinge, mit denen der Arzt

1) M. Cuttat-Galizka (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. **56**, 309 (1911).

2) H. J. Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **30**, 143 (1894). F. A. Bainbridge (Physiol. Labor. University College, London), Journ. of Physiol. **28**, 204 (1902); **32**, 1 (1904). G. d'Errico, Arch. internat. de Physiol. **3**, 168 (1905), vgl. dagegen A. J. Carlson, J. R. Greer und F. C. Becht, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 860 (1907).

3) G. d'Errico, Arch. internat. de Physiol. **3**, 156 (1905). G. Japelli und G. d'Errico (Labor. Bottazzi), Arch. di Fisiol. **4**, 315 (1907) und Zeitschr. f. Biol. **50**, 1 (1907).

4) L. Asher, Biochem. Z. **14**, 123 (1908).

täglich zu tun hat und deren Aufklärung zu den dringendsten Forderungen der medizinischen Wissenschaft gehört.

Ödeme. Hier soll nur von einigen Teilfragen dieser Probleme die Rede sein, umsomehr, als andere Seiten derselben in allen Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie ausführlich behandelt werden.

Entstehung der Ödeme. Da ist es zunächst die Frage der Ödeme, die unser Interesse von biochemischen Gesichtspunkten aus ganz besonders in Anspruch nimmt[1]).

Wir wollen uns in aller Kürze vergegenwärtigen, daß die Pathologen die (von Zirkulationsstörungen unmittelbar hervorgerufenen) »kardialen« Ödeme, die entzündlichen, nephritischen, kachektischen, neuropathischen Ödeme usw. zu unterscheiden pflegen. Eine Reihe der verschiedensten Faktoren kann bei der Ödembildung beteiligt sein, so eine Erschwerung des Abflusses aus den Lymphwegen, eine Zunahme des Druckes innerhalb des Gefäßsystems und eine Abnahme des Druckes außerhalb desselben, eine vermehrte Permeabilität der Kapillarwände, welche wiederum durch Veränderungen der Gefäßwände als solcher oder aber durch Alterationen der Blutflüssigkeit bedingt sein kann; es können ferner Veränderungen des osmotischen Druckes der innerhalb und außerhalb der Kapillaren befindlichen Flüssigkeit eine Rolle spielen usw.[2]).

Was aber die Neugierde des Biochemikers besonders reizt, sind die so geheimnisvollen nephritischen Ödeme, die unabhängig von Zirkulationsstörungen und Entzündungsvorgängen auftreten und verschwinden und das klinische Krankheitsbild einer Nierenentzündung unter Umständen ganz beherrschen können. In der Pathologie früherer Zeiten hat die Vorstellung, daß das Blut bei der Nephritis infolge der Eiweißverluste mit dem Harne wässerig und eiweißarm werde, und daß es infolge der »Hydrämie« und der »Hypalbuminose« zur Entstehung

1) **Physiologisch-chemische Literatur über Ödeme:** C. v. Noorden, Handb. d. Physiol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 1043—1047 (1906). L. Krehl, Pathol. Physiol., 5. Aufl. 118—127 (1907). A. v. Korányi, Physikalische Chemie u. Medizin, Handb. herausgeg. v. Korányi und Richter, **2**, 160—179 (1908). H. Gideon Wells, Chemical Pathology p. 276—305 (1907). H. Gerhartz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 137—162 (1909).

2) Vgl. G. Wells, l. c. S. 255.

der Ödeme kommt, eine große Rolle gespielt. Diese Vorstellungen sind ebenso unrichtig wie die Voraussetzungen, auf denen sie basiert waren. Die klassischen Versuche von *Julius Cohnheim* und von *Lichtheim* haben gezeigt, daß die Hydrämie als solche nicht zur Entstehung von Ödemen führt, — selbst dann nicht, wenn das Blut von Tieren mit der mehrfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt oder wenn die Hälfte desselben durch eine solche ersetzt wird. Zum Zustandekommen der Ödeme bedarf es des Hinzutrittes eines weiteren wichtigen Faktors: der Gefäßschädigung. Wird eine solche durch die Wirkung einer Jodpinselung, von Sonnenbrand u. dgl. künstlich erzeugt, so hat die durch Infusionen künstlich herbeigeführte Hydrämie ein Hautödem zur Folge.

Rolle der Gefäßschädigung.

Auf die Gefäßschädigungen ist es offenbar auch zurückzuführen, wenn *Magnus*[1]) durch Vergiftung mit Äther, Chloroform, Arsen, Phosphor u. dgl. Bedingungen herbeizuführen vermochte, unter denen eine Kochsalzinfusion Ödeme zur Folge hat und wenn *P. F. Richter*[2]) bei Uranvergiftung eine mit Hautödemen einhergehende Nephritis auftreten sah. (Besonders starke Hautödeme hat der Letztgenannte beobachtet, wenn er die Wirkung des Urans mit derjenigen eines stark gefäßerweiternden Mittels, des Amylnitrits, kombinierte.) Um eine derartige Vergiftung der Gefäßwände scheint es sich aber auch zu handeln, wenn nach Exstirpation der Nieren oder bei einer schweren Nephritis die Exkretion eine weitgehende Schädigung erfährt und toxische Produkte sich in den Geweben anhäufen.

Bedeutung toxischer Produkte für die Wasseranziehung der Gewebe.

Dabei mag aber, neben der Gefäßschädigung, noch ein anderer Faktor mitspielen, nämlich der Umstand, daß derartige toxische Produkte die Anziehungskraft der Gewebe für das Wasser erhöhen. So erklärt es sich denn, daß bei manchen Fällen von chronischem Morbus Brightii, wie *v. Noorden* hervorhebt, Ödeme monatelang unverändert bestehen bleiben und selbst

1) R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. **42**, 250 (Hirschwald, 1899).

2) P. F. Richter (Klinik Senator), Senator-Festschrift. S. 283, Berlin 1904 und Berliner klin. Wochenschr. **42**, 384 (1905); **46**, 2133 (1909). Heinecke und Meyerstein, Arch. f. klin. Med. **90**, 101 (1907). Schlayer, Hedinger und Takayasu (Tübinger medizinische Klinik), Arch. f. klin. Med. **91**, 59 (1907).

einer konsequenten Verminderung der Wasserzufuhr hartnäckig widerstehen, trotzdem gleichzeitig die Diurese nichts zu wünschen übrig läßt und man den Eindruck gewinnt, daß die Niere recht wohl befähigt ist, die normale Wasserausfuhr zu bewältigen[1]). In dieser Hinsicht ist die Beobachtung sehr lehrreich, daß nach subkutaner Kochsalzinjektion ein lokales Ödem, welches bei Gesunden innerhalb einiger Stunden verschwindet, bei Nierenkranken tagelang bestehen kann[2]).

Es handelt sich bei dergleichen Wirkungen vermutlich in erster Linie um Stoffwechselprodukte, deren Ausscheidung infolge der darniederliegenden Nierenfunktion erschwert ist. Ein russischer Autor hat aus dem Umstande, daß das Serum von Tieren, denen eine Nierenarterie unterbunden worden ist, angeblich bei anderen Tieren lymphtreibend wirkt, auf den Übertritt lymphagog wirkender Nierenzerfallsprodukte (»Nephroblaptine«) in den Blutkreislauf geschlossen[3]).

Kochsalzretention.

Man hat nun in neuerer Zeit zwei Faktoren näher kennen gelernt, welche beide bei der Anziehung der Gewebe für das Wasser eine bedeutsame Rolle zu spielen scheinen: das Kochsalz und die Milchsäure.

Nachdem *Korànyi* eine Therapie der Wasserretention auf dem Wege einer Bekämpfung der Retention gelöster Substanzen empfohlen hatte, sind von *Widal*, *Achard*, *Strauß* und sehr vielen anderen[4]) zahlreiche Beobachtungen über eine günstige therapeutische Beeinflussung von Ödemen durch Einschränkung der Kochsalzzufuhr mitgeteilt worden; sehr häufig ist ein Parallelgehen zwischen Kochsalz- und Wasserretention unverkennbar. Es scheint, daß schon der normale Kochsalzgehalt der Nahrung die Flüssigkeitsmenge des Körpers um $1^1/_2$ bis 3 Liter vermehren kann[5]); eine vermehrte Kochsalzzufuhr kann auch unter normalen Verhältnissen eine vermehrte Retention von

---

1) Vgl. C. v. Noorden, l. c. S. 1046.

2) O. Reichel, Zentralbl. f. innere Med. 1898, 1041.

3) Timofeew, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 264 (1909).

4) **Literatur über die Beziehungen zwischen Kochsalzretention und Ödemen**: A. v. Korányi, l. c. S. 165. H. G. Wells, l. c. S. 293. J. W. Blooker, Arch. f. klin. Med. **96**, 80 (1909).

5) F. Mendel, Münchener med. Wochenschr. **56**, 433, 516 (1908).

Wasser zur Folge haben. Eine solche Retention wird aber, wenn im Verlaufe einer Nephritis die Gefäßwände eine Schädigung erfahren haben, oder wenn etwa bei einer Herzerkrankung die Kreislaufwiderstände gesteigert sind, zur Ausbildung von Ödemen führen können. Andererseits wird man z. B. die günstige Wirkung der Kochsalzentziehung auf einen tuberkulösen Ascites unschwer verstehen können: Das Blut, welches einen konstanten Kochsalzgehalt benötigt, wird denselben bei Einschränkung der Salzzufuhr durch Aufnahme von Salz aus den Geweben zu ergänzen suchen und dieses nimmt sozusagen eine entsprechende Wassermenge mit[1]).

Die günstige Wirkung der Milchdiät bei Nephritis wird von manchen Autoren auf den niedrigen Kochsalzgehalt der Milch bezogen.

Beziehung der Säurebildung in den Geweben zu der Genese der Ödeme.

Sehr interessant und wichtig sind Versuche, durch welche *Martin H. Fischer*[2]) die Rolle klargestellt hat, welche der Milchsäurebildung in den Geweben in bezug auf Wasserbindungsvermögen derselben zukommt. Ich habe bereits bei Erörterung der Totenstarre Gelegenheit gehabt, auf dieses Moment hinzuweisen, dessen große Bedeutung für zahlreiche physiologische und pathologische Vorgänge früher ganz übersehen worden ist.

Die Ödembildung, welche in der Niere nach Unterbindung der Nierenvene zur Entwicklung gelangt, ist bekanntlich stets im Sinne der *Cohnheimschen* Theorie als Folge des erhöhten Blutdruckes und als »Stauungsödem« gedeutet worden. Es ist nun höchst überraschend, daß auch nach Unterbindung der Nierenarterie sich ein Ödem ganz ähnlicher Art ausbildet, und daß dabei die Gewichtszunahme des Organes ebenso groß ist, wie nach Abbindung der Nierenvene, trotzdem doch unter diesen Verhältnissen von einem »Stauungsödeme« gar keine Rede sein kann. In ganz analoger Weise ist nach Unterbindung der Leberarterie beim Kaninchen, also bei Abnahme des Blutdruckes, eine Gewichtszunahme des Leber beobachtet worden.

1) W. Alwens, Therapie der Gegenwart **51**, 100 (1910).

2) M. H. Fischer und G. Moore, Zeitschr. f. Kolloidchem. **5**, 286 (1909). M. H. Fischer, Pflügers Arch. **125**, 396 (1902) und Kolloidchem. Beihefte **1**, 93 (1910). M. H. Fischer, Das Ödem. In deutscher Sprache herausgeg. von K. Schorr und W. Ostwald. Dresden Verl. von Steinkopf. 1910.

Die Erklärung dieses auf den ersten Blick so überraschenden Phänomens ist eine einfache. Wir wissen, daß jede Störung der normalen Blut- und Sauerstoffzufuhr zu den Geweben prompt eine abnorme Säureanhäufung in denselben auslöst[1]) und wir wissen auch, daß es sich dabei um die Bildung von Milchsäure handelt; es ist dies ein physiologischer Vorgang, der in der postmortalen Säurebildung seine Fortsetzung und gewissermaßen einen vergröberten Ausdruck findet. Schon die Anwesenheit kleinster Säuremengen genügt aber, wie ich Ihnen schon früher (Seite 139) auseinandergesetzt habe, um das Wasserbindungsvermögen der Zellkolloide erheblich zu erhöhen. Ich habe Ihnen mitgeteilt, daß diese Säurequellung allem Anscheine nach bei den Phänomenen der Totenstarre eine wichtige Rolle spielt. Dieselbe Grundursache liegt der Quellung von Wasserleichen zugrunde. Jedoch auch die Ödembildung, welche *M. H. Fischer* bei lebenden Fröschen nach Vergiftung mit Strychnin, Morphin, Arsenik, Uransalzen u. dgl. beobachtet hat, wird von ihm als Folge abnormer Säurebildung gedeutet, ebenso auch die ganze große Reihe von Erscheinungen, welche seit *Virchow* unter dem Namen der »trüben Schwellung« in der pathologischen Anatomie eine so bedeutsame Rolle spielen.

Die Säurebildung und die durch dieselbe bewirkte Quellung ist als eines der Momente, welche bei der Flüssigkeitsretention in den Geweben mitwirken, in Betracht zu ziehen, selbstverständlich aber nicht als das einzige. Es ist daher mit Recht gegen die allzu einseitige Auffassung, welche *M. H. Fischer* dem Problem der Ödeme zuteil werden ließ, Einspruch erhoben worden. Es geht sicherlich nicht an, die Tatsache, daß bei Ödemen sich die Hauptmenge der Flüssigkeit gar nicht in den Zellen, vielmehr in den Gewebsmaschen findet, einfach zu ignorieren und die Beteiligung vasomotorischer Einflüsse u. dgl. außer acht zu lassen[2]).

M. H. Fischers Glaukomtheorie.

Martin H. Fischer glaubt, ausgehend von der Beobachtung, daß ein frisch ausgelöstes Ochsenauge in einem sauren Medium vom Zustande normaler Straffheit zu demjenigen steinharter

1) Nach Hoppe-Seyler, Araki, Zillesen u. a.

2) F. Marchand (Pathol. Inst. Leipzig), Zentralbl. f. Pathol. **22**, 625 (Juli 1911).

Spannung übergehen kann, daß die Grundursache für das Glaukom, welches ja durch eine vermehrte Spannung charakterisiert erscheint, in einer pathologischen Säurebildung und einer vermehrten Wasseraufnahme der Kolloide des Augeninneren gelegen ist. *Fischer* hat aber auch gleich die praktischen Konsequenzen aus seiner Theorie gezogen und sich gesagt, daß, falls das Glaukom durch eine vermehrte Quellung bewirkt ist, es auch gelingen sollte, dasselbe durch Agentien, welche einer solchen Quellung entgegenwirken (z. B. Salzlösungen passender Art und Konzentration) therapeutisch günstig zu beeinflussen. Er behauptet nun, durch die subkonjunktivale Injektion einiger Tropfen einer Natriumzitratlösung bei einer größeren Anzahl von Glaukomfällen eine prompte Verminderung der Spannung erzielt zu haben. Diese Verminderung der Spannung tritt ungefähr in den ersten zehn Minuten nach erfolgter Injektion ein und kann so ausgiebig sein, daß die Spannung des Auges unter das normale Maß sinkt. Die Wirkung einer solchen subkonjunktivalen Injektion hält durch drei bis sechs Tage (oder selbst länger) an und wird von einer Besserung aller subjektiven Symptome des Glaukoms, ausgenommen der Blindheit, die eine Folge von strukturellen Veränderungen ist, begleitet. Soviel ich weiß, hat die *Fischersche* Glaukomtheorie einstweilen weder bei Ophthalmologen noch bei Physiologen eine freundliche Aufnahme gefunden[1]); dennoch scheint es mir, daß dieselbe alle Beachtung verdient. Sicherlich ist das Glaukom ein komplizierter Vorgang; aber unbeschadet der Bedeutung aller jener Faktoren, die, im Sinne der bisher gültigen Lehren, dasselbe unmittelbar verursachen, läßt es sich vorderhand sicherlich nicht ausschließen, daß im Gefolge der eingetretenen Zirkulationsstörungen eine Säurebildung einsetzt und durch Quellungsvermehrung der Kolloide des Augeninnern bei der intraokularen Drucksteigerung mitwirkt. Ebenso scheint mir der Grundgedanke, eine künstliche Entquellung der Augenkolloide auf chemischem Wege zu versuchen, durchaus beachtenswert und geeignet, der Therapie neue Wege zu weisen. Ob allerdings *Fischer* mit seiner Natriumzitratmedikation bereits etwas

1) Vgl. E. V. Knape (Physiol. Inst. Helsingfors), Skandin. Arch. f. Physiol. **23**, 162 (1910).

Brauchbares gefunden hat, ist eine andere Frage, die nur auf dem Wege einer ausgedehnteren praktischen Erfahrung beantwortet werden kann.

Hemmung der Transsudat- u. Exsudatbildung durch Kalksalze.

Ich möchte Ihnen anschließend von anderen interessanten, und wie ich glaube, auch praktisch sehr wichtigen Versuchen, die Ergebnisse physiologisch-chemischer Forschung der Therapie unmittelbar dienstbar zu machen, etwas erzählen: ich meine die Versuche zur Hemmung der Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalksalze.

Ein englischer Forscher, *Wright*[1]), hat (im Anschluß an Beobachtungen über die fördernde Wirkung der Kalksalze auf die Blutgerinnung) den Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute in die Gewebe mit der Gerinnbarkeit des Blutes in Zusammenhang gebracht.

Er bezog Urticariaformen, die nach Zufuhr von kalkfällenden Pflanzensäuren, wie Oxalsäure und Zitronensäure, beobachtet worden sind, auf eine Kalkverarmung des Blutes; er hat ferner (ebenso wie *Netter*[2])) über Heilerfolge berichtet, die er bei verschiedenen Urticariaeruptionen und bei lokalen Ödemen durch Verabreichung von Kalksalzen erzielte. Es ist nun durch Versuche, welche *Chiari* und *Januschke* kürzlich im Laboratorium von *Hans Horst Meyer*[3]) ausgeführt haben, der exakte Beweis erbracht worden, daß Pleuraergüsse bei Tieren (wie sie durch Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin erzeugt werden) ebenso wie auch entzündliche konjunktivale Ödeme des Kaninchenauges (nach Senfölinstillation) durch Anreicherung des Organismus mit Calciumsalzen ganz verhindert oder sehr abgeschwächt werden können.

Ein Erfolg bei derartigen Versuchen, welche ganz entschieden zu einer therapeutischen Nutzanwendung bei Trans- und Exsudationen verschiedener Art ermutigen, wird am sichersten bei subkutaner Einverleibung der (allerdings nicht ungiftigen) Kalksalze zu erwarten sein, da bei der Verabreichung per os

---

1) A. E. Wright, Lancet 1896 I, 153, II, 807 und British Journ. of Dermatology (1896).

2) A. Netter, C. R. Soc. de Biol. **62**, 462, 572, 632 (1907).

3) R. Chiari und H. Januschke (Pharmakol. Inst. Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12 und Arch. f. exper. Pathol. **65**, 120 (1911). H. H. Meyer, Münchener med. Wochenschr. 1910, Nr. 44.

doch wohl nur geringe Mengen dieser letzteren resorbiert werden. Der Bonner Pharmakologe *Leo*[1]), der die Versuche des *Meyerschen* Laboratoriums durchaus bestätigt hat, erzielte übrigens auch durch Eingießung einer Chlorcalciumlösung in den Magen, sowie durch Einträufelung direkt in den Conjunctivalsack bei künstlich erzeugten Bindehautentzündungen günstige Erfolge. Die Nutzanwendung bei Diphtherie, Laryngitis u. dgl. ist naheliegend; und es ist wohl kein Zufall, daß die lokale Applikation des Kalkwassers von altersher auf Grund rein praktischer Erfahrungen, z. B. bei Behandlung von Darmkatarrhen, Rachenaffektionen, Verbrennungen in der Medizin dauernd ihren Platz bewahrt hat. Auch über günstige Beeinflussung der Pneumonie liegen Angaben vor[2]). Wie der Kalk dabei eigentlich wirkt, ob eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße, ob eine vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes dabei in erster Linie in Betracht kommt, ist nicht klargestellt.

Man hat mit Recht diese Befunde mit Beobachtungen von *Kurt Herbst*[3]) an Seeigeleiern in kalkarmem Seewasser in Beziehung gebracht. Durch das Fehlen von Calcium im umgebenden Medium wird der Verband der Furchungszellen membranloser Seeigeleier derartig aufgelockert, daß die einzelnen Zellen zum Teil durch geringe Zwischenräume voneinander getrennt erscheinen. Bringt man dann die Eier in kalkhaltiges Seewasser zurück, so schließen sich die Zellen wieder aneinander.

Unaufgeklärt sind die Befunde *Leo Loebs*[4]) und seiner Mitarbeiter, denen zufolge die Injektion großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatze von Calciumchlorid zwar die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren und in den Darm hemmt, diejenige in die Peritonealhöhle dagegen deutlich vermehrt.

---

1) H. Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911.

2) Lauder Brunton, British med. Journ. 1907 I, 616. Netter, l. c.

3) K. Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. **9**, 424 (1900).

4) L. Loeb, S. M. Fleischer und D. M. Hoyt, Zentralbl. f. Physiol. **22**, 496 (1908), vgl. auch Journ. of experim. Med. **11**, 291, 470, 480 (1909); **12**, 288 (1910).

Serumtherapie der Urticaria.

Zum Schlusse möge noch die Tatsache Erwähnung finden, daß es in jüngster Zeit gelungen ist, äußerst hartnäckige, mit quälendem Juckreize verbundene Fälle von Urticaria durch Injektionen normalen Menschenserums prompt zu heilen. Man hat ferner auf diesem Wege bei Ekzemen, Strophulus, Prurigo und Pemphigus bedeutende Besserungen, ja sogar vielfach Heilungen erzielt. Eine Erklärung für diese Wirkungen läßt sich vorläufig nicht geben[1]). Jedenfalls eröffnen sich aber auch von hier aus erfreuliche und wichtige Perspektiven für die Zukunft. Wir Biochemiker sind ja bisher hinsichtlich der praktisch-therapeutischen Nutzanwendung der Erkenntnisse unserer Disziplin nicht so sehr verwöhnt worden, als daß wir die sich hier ergebenden Möglichkeiten nicht dankbar zur Kenntnis nehmen sollten.

1) Vgl. Linser (Tübingen), Internistenkongreß, Wiesbaden 1911.

XII. Vorlesung.

Stützgewebe.

Nachdem wir uns in den letzten Vorlesungen mit den Flüssigkeiten, welche die Organe durchströmen und durchsickern, beschäftigt haben, mag, indem wir in unseren gewebschemischen Betrachtungen weiterschreiten, die heutige Vorlesung den Stützsubstanzen gewidmet sein.

Das Problem der Stütz- und Gerüstsubstanzen erscheint relativ einfach und etwas eintönig, solange sich unsere Betrachtung auf den Kreis der Wirbeltiere beschränkt und die stets gleichförmige Wiederholung derselben chemischen Bauelemente (i. e. Bindegewebe, Knorpel, Knochen) in einer Fülle wechselnder äußerer Formen feststellt. Doch bunt und vielgestaltig wird das Bild, wenn sich unser Blick über den Kreis der höchstorganisierten Lebewesen hinaus zu einer Betrachtung der Gesamtheit der niederen Lebensformen erweitert. Neben einer Vielheit der typischen Albuminoide, welche erst die vervollkommnete Methodik der modernen Eiweißforschung in das rechte Licht rücken wird, begegnen wir den jod- und bromhaltigen Eiweißkörpern gewisser Schwämme und Korallen, der tierischen Zellulose der Tunikaten, und in weiter Verbreitung einem stickstoffhaltigen Kohlehydrate, dem Chitin usw.[1]) Von einigen dieser Stoffe soll bei späterer Gelegenheit noch die Rede sein.

Knochengewebe.

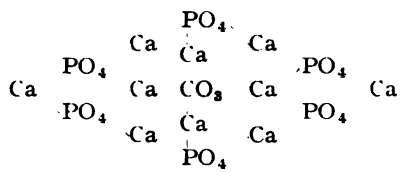
Was aber dieser Vielheit chemischer Gewebsformen gemeinsam ist und was sie zu ihrer physiologischen Funktion als Gerüstsubstanzen stempelt, das ist ihr Vermögen, große Kalkmengen in sich abzulagern und dauernd festzuhalten. Das nähere Studium

1) **Literatur über die Gerüstsubstanzen der Wirbellosen:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, S. 440—490 u. 571—581. Jena 1903.

dieses Verkalkungsvorganges bietet nun dem Biochemiker ein reizvolles Problem, mit dem wir uns, von der Betrachtung des Wirbeltierknochens ausgehend, zunächst etwas näher befassen wollen.

Zusammensetzung der Knochenasche.

Die auffallend konstante Aschenzusammensetzung der Knochen war bereits den älteren Biochemikern aufgefallen, und *Hoppe-Seyler* hatte darauf aufmerksam gemacht, daß in den Knochen, sowie auch im Schmelz der Zähne die Relation zwischen Calcium und Phosphorsäure derjenigen des Apatits sehr nahe steht und annähernd durch die Formel $3Ca_3(PO_4)_2.CaCO_3$ ausgedrückt werden kann[1]). Die Art, wie man sich diese vier Moleküle zu einem neuen großen Moleküle vereinigt denken könnte, mag durch das Schema



angedeutet werden. Ob aber die Dinge wirklich so einfach liegen, ist recht zweifelhaft. Andere Untersucher haben kompliziertere Relationen gefunden. So hat z. B. *Gabriel*[2]) das wenig durchsichtige Verhältnis $Ca_3(PO_4)_2 + Ca_5HP_5O_{13} + aqu.$ angegeben, wobei einige Prozente Kalk durch Magnesia, Kali, Natron, einige Prozente Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sein sollten. Man muß sich hier zunächst fragen, ob denn das Suchen nach einer bestimmten und konstanten »Formel« überhaupt berechtigt ist und ob man es nicht vielmehr mit einer Niederschlagsbildung zu tun hat, bei der ein inkonstantes und je nach den Bedingungen variierendes Gemenge schwer löslicher Salze sich eben in der organisierten Knochensubstanz niederschlägt. *Hofmeister* ist auf Grund neuerer Versuche[3]) zu der Annahme gelangt, daß die Konstanz in der Zusammensetzung der Knochensubstanz nicht durch die Bildung einer bestimmten Verbindung, sondern durch den annähernd konstanten Karbonat-

1) Vgl. Th. Gaßmann, Z. f. physiol. Chemie **70**, 161 (1910).
2) Gabriel, Z. f. physiol. Chemie **18**, 257 (1893).
3) M. Tanaka (Labor. von F. Hofmeister), Biochem. Z. **35**, 113 (1911).

und Phosphorgehalt des Blutplasmas und der Lymphe bedingt ist. Auch Versuche von *G. Wells* führten zu einer ähnlichen Schlußfolgerung.

Kristallisationsvorgänge in den Tegumenten niederer Tiere.

Ein Einwand gegen eine solche Auffassung, deren Berechtigung sicherlich nicht ohne weiteres geleugnet werden kann, ergiebt sich vielleicht aus der vergleichend-physiologischen Betrachtung. Es ist erwiesen, daß die in den Tegumenten niederer Tiere abgelagerten Kalksalze vielfach eine kristallinische Beschaffenheit besitzen[1]).

Die Meinung, daß die Conchylienschale ein Kristallisationsprodukt sei, ist schon zu Beginn des vorigen Jahrhunderts aufgetaucht. Hinsichtlich der »Spicula« der Kalkschwämme und der Kalkteilchen des Echinodermenskelettes hat *v. Ebner*[2]) die Meinung geäußert, jedes einzelne Spiculum sei ein Kalkspatkristall, der jedoch in seiner morphologischen Gestaltung vom lebenden Organismus beeinflußt wird. Im gleichen Sinne hat *Haeckel* von »Biokristallen« gesprochen. *Wilhelm Biedermann*[3]) hat beobachtet, daß ein (an sich nicht doppelbrechender) dünner Flächenschliff durch einen Crustaceenpanzer, wenn man ihn in Wasser einlegt, nach einiger Zeit mit zahlreichen, glänzenden prismatischen Kristallen bedeckt erscheint usw. Es fragt sich nur, ob man berechtigt ist, diese, bei Wirbellosen gewonnenen Erkenntnisse durch einen Analogieschluß auf die Verkalkungsvorgänge im Wirbeltierkörper zu übertragen. Die Antwort auf diese Frage muß ich Ihnen nun allerdings leider schuldig bleiben.

Pathologische Veränderungen der Aschenzusammensetzung.

Daß das Verhältnis der anorganischen Bestandteile[4]) zueinander unter pathologischen Bedingungen eine wesentliche Verschiebung erfahren kann, unterliegt keinem Zweifel. So geht z. B. bei hochgradiger Rhachitis die Abnahme des Aschengehaltes anscheinend mehr auf Kosten des Kalkes als auf Kosten der

1) **Literatur über Kristallbildung in Tegumenten:** O. v. Fürth, l. c. 571—575.

2) V. v. Ebner, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Mathem.-naturw. Kl. **95**, I, 54 (1887).

3) W. Biedermann, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **1**, 154 (1902).

4) **Literatur über Zusammensetzung der Knochen und Zähne:** H. Aron, Handb. d. Biochemie **2**, II, 178—212 (1909).

Phosphorsäure vor sich[1]) und gleichzeitig nimmt auch der relative Gehalt an Magnesium zu[2]). Als pathologische Erscheinung ist es vielleicht auch zu deuten, daß man beim Vergleiche von Zähnen der Jetztzeit mit prähistorischen Zähnen den Magnesiagehalt der ersteren bedeutend höher gefunden hat[3]).

Ersatz des Calciums durch Strontium.

Es hat an Versuchen nicht gefehlt, die natürlichen Aschenbestandteile des Knochens künstlich durch andere zu ersetzen. So kann man z. B. das Strontium in relativ bedeutenden Mengen in Knochen zur Ablagerung bringen, ohne daß es gelingen würde, den so der Nahrung fehlenden Kalk im vollen Umfange durch dasselbe zu ersetzen. Werden kalkarm gefütterte wachsende Tiere lange Zeit hindurch mit kleinen Strontiumdosen gefüttert oder bringt man dieselben dem im embryonalen oder infantilen Stadium befindlichen Organismus indirekt bei, (indem man das Strontium an gravide oder säugende Tiere verfüttert), so entsteht ein der Rhachitis sehr ähnliches Krankheitsbild, welches durch eine starke Hemmung der Resorption bei gleichzeitiger Vermehrung der Apposition im Bereiche der Wachstumszonen charakterisiert erscheint. Dieselbe kann an Stellen, wo mechanische Reize angreifen, zu mächtigen periostalen Anlagerungen führen, und man hat neuerdings empfohlen, das Strontium, das (ähnlich dem Phosphor) einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, bei Rhachitis, Osteomalacie und schlechter Callusbildung therapeutisch zu verwenden[4]).

Lösungsvermögen des Blutplasmas für Kalksalze.

Die Art, wie man sich die Ablagerung und Resorption von Kalksalzen in den Geweben vorzustellen hat, ist kürzlich von *Franz Hofmeister* in einem zusammenfassenden Artikel in anregender und lichtvoller Weise behandelt worden[5]).

Betrachtet man die im Blute vorhandene Menge von Phosphorsäure, Calcium und Alkalikarbonat, so müßte es darin zu einer

---

1) J. A. Schabad, Arch. f. Kinderheilk. **52**, 47 (1909).

2) C. Cattaneo, La Pediatria **7**, 497 (1909).

3) Th. Gaßmann, Z. f. physiol. Chemie **63**, 397 (1909).

4) Helene Stöltzner, Biochem. Z. **12**, 119 (1908). F. Lehnert (Klinik von Stöltzner), Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 395, 611 (1910). und Zieglers Beitr. z. pathol. An. **46**, 468 (1909); **47**, 205 (1909). C. Öhme, ibid. **49**, 248 (1910).

5) F. Hofmeister, Ergebn. d. Physiol. **10**, 429—453 (1910).

Abscheidung von schwerlöslichem tertiärem Calciumphosphat kommen, wenn nicht schon normalerweise im Blutplasma Einrichtungen gegeben wären, die eine solche Abscheidung verhindern. Schon *Kühne* hat darauf hingewiesen, daß das Bluteiweiß einer solchen Kalkfällung entgegenwirkt. Man kann diese Schutzwirkung nach *Hofmeister* in einfacher Weise demonstrieren, wenn man Pferdeserum mit äquivalenten Mengen von Calciumchlorid und Dinatriumphosphat versetzt. Das Medium wird dabei opaleszent, doch kommt es nicht zu einer Niederschlagsbildung (wie bei den in Wasser ausgeführten Parallelversuchen), und zwar selbst dann nicht, wenn man soviel Alkali hinzufügt, daß tertiäres Calciumphosphat ausfallen sollte. Der Kolloidgehalt des Plasmas, genügt um diese Erscheinung zu erklären. Die interessanten Versuche von *Wolfgang Pauli*[1]) lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß der Organismus in den Eiweißkörpern seiner Säfte über Mittel verfügt, um schwerlösliche Elektrolyte in einem für den physiologischen Bedarf ausreichenden Ausmaße zirkulieren zu lassen und daß die dabei gebildeten Salzionen-Eiweißkomplexe den Charakter reversibler Adsorptionsverbindungen tragen.

Es ergibt sich nunmehr die Frage, durch welche Umstände die Ablagerung der im Blute gelösten Kalksalze beim Verkalkungsvorgange in den Geweben ausgelöst wird. Man hat bereits eine ganze Reihe solcher Faktoren kennen gelernt.

Rolle hoher Fettsäuren beim Verkalkungsvorgange.

So wissen wir, daß hohe Fettsäuren, welche bekanntlich schwerlösliche Kalkseifen bilden, befähigt sind, als »Kalkfänger« aus dem Blute Kalk aufzunehmen.

Klotz[2]) fand in Zelloidinkapseln mit Natriumstearat und Natriumpalmitat nach längerem Verweilen in der Peritonealhöhle von Kaninchen einen erheblichen Kalkgehalt.

Hofmeister und *Tanaka*[3]) brachten verschiedene Organe von Kaninchen, darunter ein Stück Netz in eine Schale, durch die bei

1) W. Pauli und M. Samec, Biochem. Z. **17**, 235 (1909). W. Pauli, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

2) O. Klotz, Journ. of experim. Med. **7**, 633 (1905), vgl. auch F. J. Fischler und W. Groß, Zieglers Beitr. z. pathol. An., Festschr. f. Arnold, 1905, 326.

3) F. Hofmeister, l. c. S. 439.

Körpertemperatur ein langsamer Strom einer Lösung von saurem Calciumphosphat und Calciumkarbonat floß; (dieselbe war durch Suspendieren von Calciumphosphat in Wasser und Durchleiten von Kohlensäure hergestellt worden). Nach mehrwöchentlicher Dauer des Versuches hatte sich im Fette des Netzes soviel Kalk abgelagert, daß es starr geworden war und sich sandig anfühlte.

Man hat nun daran gedacht, daß die Bildung von Kalkseifen vielleicht stets der Verkalkung vorangeht. Dagegen sprechen jedoch die sorgfältigen Beobachtungen von *Gideon Wells*[1]) in Chicago. In Knorpeln und in verkalktem Materiale verschiedenster (normaler und pathologischer) Herkunft fanden sich allerdings stets minimale Kalkmengen in einer in Äther und kochendem Alkohol löslichen Form; da sich dieselben aber auch in Knorpeln fanden, die keiner Verkalkung unterliegen, ist es unwahrscheinlich, daß sie beim Verkalkungsvorgange eine wesentliche Rolle spielen.

Abbau der kalklösenden Proteine.

Ein weiterer Faktor, der beim Verkalkungsvorgange beteiligt sein könnte, wäre der Abbau der Bluteiweißkörper, welche, wie wir vorhin gesehen haben, beim Kalktransporte sicherlich eine wichtige Rolle spielen. Wie *Pauli* und *Samec* gezeigt haben[2]), vermögen die bei der peptischen Verdauung an Stelle des lösenden Proteins tretenden Abbauprodukte zwar die Löslichkeit von Kalkkarbonat zu erhöhen; die Löslichkeit des Kalkphosphates erscheint jedoch eher erniedrigt. Der physiologische Abbau einer Karbonat und Phosphat enthaltenden Eiweißlösung könnte also vielleicht die Bildung eines, der Knochenerde entsprechenden, an Phosphat reichen und an Karbonat armen Niederschlages ermöglichen.

Rolle von selektiven Adsorptionsvorgängen.

Ein anderer, bei der Erklärung des Verkalkungsvorganges in Betracht kommender Faktor wäre eine spezifische physikalisch-chemische Affinität des Knorpels und anderer der Verkalkung zugänglicher Gewebsarten zu den Kalksalzen. *Wells*[3])

1) H. G. Wells, Journ. of Med. Research. **14**, 491 (1906); **17**, 15 (1907); **22**, 501 (1910), vgl. auch R. v. Zeynek, F. Ameseder und A. Selig, Z. f. physiol. Chemie **70**, 415—465 (1911).

2) W. Pauli und M. Samec, l. c.

3) l. c.

hat Stücke verschiedener Gewebe in die Bauchhöhle von lebenden Kaninchen gebracht und beim Knorpel, im Gegensatze zu anderen Geweben, nach einigen Wochen einen Verkalkungsvorgang beobachtet. Zwar keinen solchen, aber immerhin eine elektive Adsorption von Calciumionen hat *Meinhard Pfaundler*[1]) beim Einlegen von Knorpelstücken in Chlorcalciumlösung bemerkt. Versuche von *Kossa*[2]), der bei Kaninchen durch Jodoformvergiftung degenerative Vorgänge und Kalkinfiltration in der Leber zu erzeugen vermochte (in erhöhtem Maße bei künstlicher Kalkzufuhr), beweisen, daß degenerative Vorgänge der Gewebe mit einer gesteigerten Aufnahmsfähigkeit für Kalk einhergehen können, was sich ja mit vielfachen pathologischen Erfahrungen deckt; (Verkalkung von erkrankten Gefäßwänden, Tuberkeln u. dgl.).

Metastatische Verkalkung.

Virchow hat seinerzeit festgestellt, daß bei reichlicher Zerstörung von Knochensubstanz, wie sie z. B. bei Osteomalacie, Caries und Osteosarkomen vorkommt, die Kalbübersättigung des Blutes zu Ablagerungen von Kalk in verschiedenen Organen, insbesondere in der Lunge, im Magen und in der Niere führen kann. Man hat sich mehrfach bemüht, dergleichen »Kalkmetastasen« künstlich zu erzeugen.

So haben *Hofmeister* und *Tanaka*[3]) bei Kaninchen, denen verschiedene Kalksalze in größerer Menge beigebracht worden waren, regelmäßig Kalbablagerungen in den der Injektionsstelle benachbarten Geweben beobachtet; (so z. B. nach mehrfachen intraperitonealen Injektionen ausgebreitete Verkalkung des subserösen Gewebes). Zuweilen fanden sich jedoch auch Veränderungen in fernabliegenden Geweben und gelegentlich wurden auch mikroskopisch erkennbare Verkalkungsherde im Herzen, in der Brust-, Rücken- und Extremitätenmuskulatur angetroffen.

Kalkablagerung infolge einer Alkaleszenzveränderung der Gewebsflüssigkeit.

Askanazy[4]) hat die Vermutung ausgesprochen, daß die von Kalkmetastasen am häufigsten befallenen Organe (Lunge, Magen-

1) M. Pfaundler, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**, 123 (1904), vgl. dagegen H. G. Wells and J. H. Mitchell, Journ. of Med. Research. **22**, 501 (1910).

2) J. v. Kossa, Zieglers Beitr. z. pathol. An. **29**, 163 (1901).

3) F. Hofmeister, l. c. S. 445.

4) M. Askanazy, Festschrift f. Jaffe, Braunschweig 1901, zit. n. Hofmeister, l. c. S. 447.

schleimhaut und Niere) deswegen zum Schauplatze von Verkalkungsvorgängen werden, weil in ihnen die Produktion saurer Sekrete, beziehungsweise die Abgabe von Kohlensäure und infolge, dessen eine Alkaleszenzzunahme ihrer Gewebsflüssigkeit erfolgt.

Kalkschalenbildung bei Weichtieren.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein ähnlicher Vorgang, nämlich eine durch Kohlensäureverlust bedingte Alkaleszenzzunahme, auch bei der Kalkschalenbildung niederer Tiere eine wichtige Rolle spielt. Man hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn bei einer Schnecke durch Abtragung eines Schalenfragmentes ein Teil des Lungensackes freigelegt wird, bereits nach kurzer Zeit im Bereiche des Defektes die Bildung einer zarten Membran beginnt, die aus rhomboidalen Calciumkarbonatkristallen besteht; dieselbe nimmt schnell an Dicke zu und führt bald zu einem Verschlusse des Schalendefektes. Diese Erscheinung ist nun in der Weise gedeutet worden, daß das Blut der Weichtiere durch seinen Gehalt an Kohlensäure befähigt ist, kohlensauren Kalk in gelöster Form zu führen. Wenn nun die Kalksalze im Bereiche eines Schalendefektes mit der Lymphe an die Körperoberfläche gelangen, kristallisiert, nach Maßgabe als die Kohlensäure entweicht, das Karbonat aus[1]). Ich habe seinerzeit den Vorschlag gemacht, die Richtigkeit dieser Annahme in der Weise zu prüfen, daß man einen kleinen Glaszylinder über den Schalendefekt einer Schnecke stülpt, hermetisch an die umgebende Schale ankittet und den so abgeschlossenen Raum mit Kohlensäure füllt. Sobald der Kohlensäuredruck größer wird als der Partiardruck der Kohlensäure im Blute, könnte die letztere nicht mehr abdunsten und die sonst prompt erfolgende Heilung des Schalendefektes müßte nun ausbleiben.[2])

Knochenresorption.

Eine nicht minder bedeutsame Rolle dürfte die Kohlensäure bei den Vorgängen der Knochenresorption spielen. *Hofmeister* und *Tanaka*[3]) ließen einen langsamen Strom von Wasser,

1) Moynier de Villepoix, Compt. Rend. **113**, 317 (1891) und Journ. de l'Anat. et de Physiol. **28**, 627 (1892).

2) O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere. S. 579. Jena 1903.

3) F. Hofmeister, l. c. S. 436. M. Tanaka (Labor. von F. Hof-

physiologischer Kochsalzlösung oder von Blutserum nach Sättigung der Flüssigkeit mit Kohlensäure bei Brutofentemperatur über gewogene Knochen und Elfenbeinplatten fließen und konnten so eine lösende Wirkung erzielen, die reichlich genügen dürfte, um die Knochenarrosion, wie sie bei pathologischen Prozessen beobachtet wird, zu erklären. Auch an gewogenen Elfenbeinnadeln, die unter aseptischen Kautelen in verschiedene Gewebe lebender Kaninchen eingestochen worden waren, ließ sich nach einiger Zeit eine Gewichtsabnahme feststellen.

Kalk- und Phosphorstoffwechsel.

Wir gelangen nunmehr zur Frage, in welcher Art und mit welcher Auswahl der Organismus das ihm mit der Nahrung dargebotene kalk- und phosphorhaltige Material zum Knochenaufbau zu verwerten vermag. Trotz des stattlichen Umfanges der Literatur, welche die Vorgänge des Kalk- und Phosphorstoffwechsels[1]) betrifft, wird das, was ich Ihnen über diesen Gegenstand zu sagen habe, gar bald gesagt sein.

Zweifellos erfolgt die Kalk- und Phosphorsäureausscheidung nicht nur durch den Harn, sondern zum großen Teile auch durch den Darm (nach *Erwin Voit* vorwiegend durch den Dickdarm), derart, daß unter Umständen die Hauptmenge desselben letzteren Weg einschlagen kann. Die Verteilung der Kalkausscheidung auf Harn und Darm wird, wie es scheint, in erster Linie von der Gegenwart von Phosphorsäure beeinflußt. Das beim Zusammentreffen von Kalk und Phosphorsäure entstehende Calciumphosphat scheint die Nieren schlecht zu passieren und daher vorwiegend im Darme ausgeschieden zu werden. Wird z. B. viel Kalk mit der Nahrung, etwa in Gestalt von Milch, zugeführt, so kann die zirkulierende Phosphorsäure größtenteils gebunden und in den Darm ausgeschieden werden, während sie sonst in den Harn übergeht. Umgekehrt kann der Kalk durch

---

meister), Biochem. Z. **35**, 112 (1911), vgl. dort die ältere Literatur (Maly, Donath, Flesch, Tillmanns).

1) **Literatur über Kalk und Phosphorstoffwechsel:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., II. Aufl. **1**, 457—464 (1906). A. Tigerstedt, Nagels Handb. d. Physiol. **1**, 523—537 (1905). P. Morawitz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 312—333 (1910). Albu und Neuberg, Physiol. u. Pathol. d. Mineralstoffwechsels, Berlin 1906. L. F. Meyer, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 317 (1908).

Phosphorsäurezufuhr in den Darm abgelenkt werden[1]). Es ist also oft schwierig, zu beurteilen, wieviel von dem Calciumphosphat, das sich im Kote findet, unresorbierten Nahrungsbestandteilen entstammt und wieviel davon durch Sekretion in den Darm gelangt ist. Die Unkenntnis dieser Dinge macht zahlreiche ältere Stoffwechselversuche wertlos. Angesichts der komplizierten Verhältnisse ist es auch nicht zu verwundern, daß, trotz vieler mühevoller Untersuchungen, wenig Sicheres darüber bekannt ist, in welcher Gestalt (ob in Form von anorganischer Phosphorsäure, Glyzerinphosphorsäure, Lecithin, Nukleinen, Nukleoproteiden) zugeführter Phosphor am besten assimiliert und als Knochenbaumaterial verwendet wird[2]).

Inositphosphorsäure.

Eine neue und, wie ich glaube, in physiologischer Hinsicht sehr interessante Seite ist dem Probleme des Phosphorstoffwechsels neuerdings dadurch abgewonnen worden, daß man es mit demjenigen des Inosits[3]) in Zusammenhang gebracht hat.

Nachdem die Existenz eines phosphorhaltigen Pflanzenbestandteiles[4]), der bei der Spaltung Inosit liefert, seit langem bekannt gewesen, war, ist die Reindarstellung dieses Körpers, des Phytins, vor einigen Jahren *Posternak*[5]) gelungen. Trotzdem das schön kristallisierende Calcium-Magnesiumdoppelsalz dieser Verbindung gegenwärtig bereits von einer Schweizer Fabrik in den Handel gebracht wird, ist die Konstitution derselben noch nicht ganz sichergestellt. Gegenüber den von *Posternak* entwickelten komplizierten Vorstellungen fassen *E. Winterstein*[6]) sowie *Neuberg*[7]) das Phytin als eine Verbindung auf, welche Inosit (Hexa-

1) Vgl. Granström, Z. f. physiol. Chemie **58**, 195 (1908). Oeri (Klinik His, Basel), Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 288, 307 (1909). R. Berg, Biochem. Z. **30**, 107 (1910).

2) Vgl. u. a. P. Marfori, Schmiedeberg-Festschr., Arch. f. exper. Pathol. 1908, 378. K. Togami, Med. Klinik 1908, 1837. J. A. Schabad, Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 454 (1909).

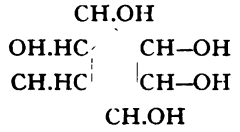
3) **Literatur über Inosit:** V. Grafe, Biochem. Handlexikon **2**, 551—572 (1911).

4) Vgl. E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2299 (1907). E. Schulze und E. Winterstein, Z. f. physiol. Chemie **40**, 120 (1903).

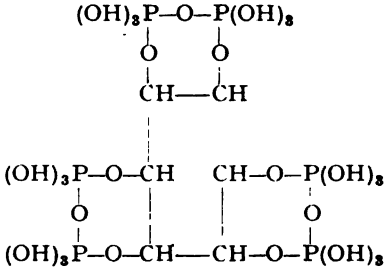
5) S. Posternak, Compt. Rend. **137**, 202, 337, 439 (1903).

6) E. Winterstein, Z. f. physiol. Chemie **58**, 118 (1908).

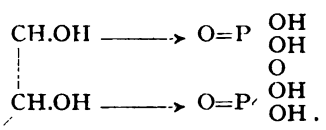
7) C. Neuberg, Biochem. Z. **9**, 551, 560 (1908); **16**, 406 (1909).

oxyhexahydrobenzol)  präformiert enthält.

Der Letztgenannte vermutet, daß die Konstitution des Phytins vielleicht der Formel



entspricht, während *Starkenstein*[1]) auf Grund seiner (im *Pohlschen* Laboratorium ausgeführten) Untersuchungen der Meinung ist, daß an jede CH.OH-Gruppe des Inosits je eine Phosphorsäure herantritt und daß sich je zwei Phosphorsäuren unter Austritt von Wasser zu Pyrophosphorsäure $H_4P_2O_7$ kondensieren:



Hinsichtlich der Rolle, welche diese Verbindung als Nahrungsbestandtteil im Stoffwechsel spielt[2]), entwickelt *Starkenstein* die Vorstellung, daß wachsende Individuen dieselbe zu spalten vermögen, wobei die Phosphorsäure zurückgehalten und verwertet wird; der schwer angreifbare Inosit wird zeitweise in den Geweben abgelagert und gelangt allmählich zur Ausscheidung. Erwachsene Individuen vermögen die Inositphosphorsäure anscheinend schwerer zu verwerten und scheiden dieselbe teilweise ungespalten aus.

1) E. Starkenstein (Pharmakol. Inst. Prag, Vorst. J. Pohl), Biochem. Z. **30**, 56 (1910).

2) Vgl. auch L. B. Mendel und F. P. Underhill, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 75 (1906). E. V. Mac Callum und E. B. Hart, Journ. of biol. Chem. **4**, 497 (1908), (die fermentative Phytinspaltung betreffend).

Dieser Auffassung entsprechend würde der freie Inosit als ein Abfallsprodukt des Phosphorsäurestoffwechsels aufzufassen sein und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die mit ihm verbundene Phosphorsäure beim Knochenaufbau eine wichtige Rolle spielt. Man wird jedenfalls künftig bei den Bilanzen des Phosphorstoffwechsels auch mit der Inositphosphorsäure zu rechnen haben, welche im Harne bei Anwendung der Magnesiafällung, wie es scheint, leicht der anorganischen Phosphorsäure zugerechnet wird.

Man ist übrigens, nebenbei bemerkt, auch über die physiologische Bedeutung des Inosits als solchen noch keineswegs im klaren. Man hat von jeher nach einer Beziehung des Inosits $C_6H_{12}O_6$ zu den Kohlehydraten gefahndet und es wäre ja sicherlich denkbar, daß wir es hier mit einer der ersten Etappen einer Umwandlung des Zuckers in zyklische Produkte zu tun haben. Doch ist ein solcher Zusammenhang, trotz vereinzelter Angaben über paralleles Auftreten von Glykosurie und Inosiurie[1]), noch keineswegs bewiesen[2]). Nach *Rosenberger*, der die Widerstandsfähigkeit des Inosits gegen heiße Salpetersäure und Kalilauge zur Isolierung desselben benutzt hat, soll der Inosit in tierischen Organen in Form einer Vorstufe, des Inositogens, vorhanden sein, welche einer postmortalen fermentativen Aufspaltung unterliegt. Das sind alles ungeklärte Dinge. Die uns hier zunächst interessierende Erkenntnis eines Zusammenhanges des Inosits mit dem Phosphorstoffwechsel scheint mir aber immerhin auf einer festen Basis zu ruhen, wobei wir es einstweilen dahingestellt lassen wollen, ob der im Tier- und Pflanzenreiche allgemein verbreitete Inosit ein Zerfallsprodukt oder, wie *Meillère*[3]) meint, ein nutzbarer Reservestoff sei.

Ob das Phytin für die Therapie der Rhachitis u. dgl. irgendwie brauchbar ist, wird erst die praktische Erfahrung zu entscheiden haben.

Rhachitis und Osteomalacie.

Wir gelangen nunmehr zu einem schwierigen Kapitel: zu einer Erörterung derjenigen Störungen des Mineralstoffwechsels, welche

1) G. Meillère et P. Fleury, C. R. Soc. de Biol. **67**, 343 (1909).

2) P. Mayer, Biochem. Z. **2**, 393 (1907), vgl. auch E. Starkenstein, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 378 (1909).

3) G. Meillère, Journ. de Pharm. et de Chim. **28**, 289 (1908).

in das Bereich der Rhachitis und der Osteomalacie hinein gehören. Sie werden nicht von mir erwarten, daß ich auch nur im entferntesten den Versuch wage, diese ungeheure Materie, welche ja einen nicht geringen Bruchteil der Pädiatrie in sich einschließt, im Rahmen dieser Vorlesungen erschöpfend zu behandeln. Ich muß mich naturgemäß darauf beschränken, einiges, was mir vom Standpunkte des physiologischen Chemikers als wissenschaftlicher Reingewinn erscheint, aus diesem Literaturwuste herauszuholen. Sie werden leider sogleich Gelegenheit haben, sich davon zu überzeugen, daß dies nicht allzuviel ist. Gibt es doch wohl wenige Gebiete, wo das Mißverhältnis zwischen der Menge literarischer Produktion und dem Zuwachse an Erkenntnis ein so krasses ist, wie gerade hier[1]).

Bedeutung des Kalkmangels für die Pathogenese der Rhachitis.

Sehr zahlreiche Autoren haben die Ursache der Rhachitis in einem primären Kalkmangel sehen wollen und denselben teils auf eine verminderte Kalkaufnahme, teils auf eine vermehrte Kalkabgabe bezogen. Mühevolle Bilanzversuche haben jedoch zwischen dem Verhalten normaler und rhachitischer Kinder in Bezug auf ihren Kalkstoffwechsel keinen eindeutigen Unterschied ergeben[2]). Auch hat man keinen Grund, anzunehmen, daß das Kalkaufnahmsvermögen des Darmes bei der Rhachitis etwa Schaden leidet. Da ferner die Beobachtung gemacht worden ist, daß der absolute Kalkgehalt der Knochen bei der Rhachitis zwar abnimmt, dabei aber gleichzeitig derjenige der Weichteile anscheinend stationär bleibt, oder gar zunehmen kann[3]), hat die Kalkmangelhypothese, welche die Lehre von der Rhachitis so lange Zeit hindurch vollkommen beherrscht hat, viel an Boden verloren. Viele Autoren stehen heute ganz auf dem Standpunkte, das Wesen der Rhachitis bestehe darin, daß das osteogene Gewebe, trotzdem ihm genügend Kalk zu Verfügung steht,

1) **Literatur über den Mineralstoffwechsel bei Rhachitis und Osteomalacie:** L. Mohr, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl. **2**, 853—871 (1907). P. Morawitz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 312—333 (1910).

2) Vgl. Crohnheim und F. Müller (Labor. von Zuntz), Biochem. Z. **9**, 76 (1908).

3) H. Brubacher (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f. Biol. **27**, 517 (1890). Stöltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. **50**, 208 (1899).

zur rechtzeitigen Assimilation und Ablagerung der Kalksalze ungeeignet geworden ist[1]). Nach *Meinhard Pfaundlers*[2]) Auffassung sollen die Zellen des osteoiden Gewebes die Eigenschaft der Kalkadsorption eingebüßt haben.

Der kürzlich verstorbene ausgezeichnete Straßburger Pathologe *Friedrich von Recklinghausen*[3]) hat einen großen Teil seiner rastlosen Lebensarbeit dem Rhachitisprobleme gewidmet und in einem jüngst erschienenen Werke niedergelegt. Für uns ist es nun von Interesse, daß er eine scharfe Trennung von Rhachitis und Osteomalacie von der Hand weist und daß er sich der Annahme einer ursächlichen Bedeutung erhöhter Kalkberaubung oder verminderter Kalkzufuhr gegenüber skeptisch verhält.

Die Bedeutung anderer Umstände für die Pathogenese der Rhachitis soll sicherlich nicht bestritten werden. Es wäre aber meines Erachtens dennoch ganz verfehlt, wenn man die Kalkmangelhypothese für erledigt halten wollte. Sorgfältige Untersuchungen, die im *Zuntzschen* Institute[4]) ausgeführt worden sind, haben zu dem wichtigen Ergebnisse geführt, daß, wenn man den normalen Kalkgehalt der Milch und die normale Gewichtszunahme des Säuglings berücksichtigt, für den an der Mutterbrust genährten Säugling eben nur ein knappes Auslangen hinsichtlich der Kalkzufuhr besteht; jedes raschere Wachstum, insbesondere aber jede Überernährung mit kalkfreier Nahrung birgt also die Gefahr des Kalkmangels und damit anscheinend die der Rhachitis in sich. Die Milch der Mütter rhachitischer Kinder soll besonders kalkarm sein. Bei Kuhmilch- und Kindermilchnahrung soll es wiederum die schlechte Ausnutzung der an sich genügend vorhandenen Kalksalze sein, welche dahin wirkt, daß der menschliche Körper während des ersten Lebensjahres vielfach unter dem Einflusse einer relativ kalkarmen Ernährung steht[5]).

---

1) Vgl. F. Lehnerdt, Ergebn. d. inneren Med. **6**, 120 (1910).

2) M. Pfaundler, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**, 123 (1904).

3) F. v. Recklinghausen, Untersuchungen über Rhachitis und Osteomalacie. Verl. von Gustav Fischer. Jena 1910.

4) H. Aron und Seebauer, Biochem. Z. **8**, 1 (1907). H. Aron, ibid. **12**, 28 (1908).

5) Vgl. auch Dibbelt, Zieglers Beitr. z. pathol. An. **48**, 147 (1910) und Arbeiten aus dem pathol. Inst. Tübingen (Baumgarten) 1908 u.

Sollte sich diese Auffassung bestätigen, so liegt die große praktische Bedeutung dieser Erkenntnis auf der Hand: Man würde durch rechtzeitige prophylaktische Kalkgaben viel Elend und Krankheit aus der Welt schaffen können. Es fragt sich nur, warum man bisher mit Kalkzulagen zu der Nahrung bei der Rhachitis so wenig Erfolge erzielt hat. Vielleicht nur deswegen, weil man damit viel zu spät gekommen ist: Die Erscheinungen der Rhachitis treten nämlich mit deutlich erkennbaren klinischen Symptomen erst zu einer Zeit auf, wo der pathologische kalkarme Knochen längst gebildet, das Kalkdeficit des Gesamtstoffwechsels aber auch längst schon wieder ausgeglichen ist. Es ist daher leicht verständlich, daß man zu dieser Zeit Geschehenes nicht mehr ungeschehen machen kann und mit einer Kalkzulage zur Nahrung nicht mehr viel ausrichten wird.

Es ist klar, daß eine Nahrung, welche unter normalen Verhältnissen für den Kalkbedarf des weiblichen Körpers gerade ausreicht, unzureichend werden kann, wenn durch eine Schwangerschafts- und Stillperiode der Kalkbedarf gesteigert wird. Nach *Dibbelts*[1]) lehrreichen Versuchen zeigen trächtige, kalkarm ernährte Hündinnen Knochenveränderungen infolge von Kalkverlusten. Die im mütterlichen Blute kreisenden Kalksalze werden offenbar infolge einer stärkeren Affinität zu den fötalen, knochenbildenden Geweben hingezogen. Wird durch die Nahrung kein ausreichender Ersatz geboten, so werden, da dem Blute eine bestimmte Lösungsfähigkeit für Kalksalze innewohnt, stets neue Kalkmengen dem mütterlichen Skelette entzogen und dem fötalen Knochengewebe zugeführt; so wird eine Art von Osteomalacie eingeleitet. Nach dem Wurfe kehrt sich die Sachlage insofern um, als die Mutter nunmehr mit der Milch nur wenig Kalk verliert, während sich bei den Jungen (mit den rhachitischen vergleichbare) Knochenveränderungen geltend machen können.

1909. J. A. Schabad, Arch. f. Kinderheilk. **54**, 83 (1910) und Fortschr. d. Med. **28**, 1057 (1910). W. Birk und A. Orgler, Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**, 544 (1910). H. Bahrdt und Edelstein, Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 16, Ergänzungsheft (1910).

1) l. c.

Trinkwasserhärte u. Entartung.

Die Auffassung, derzufolge eine frühzeitige prophylaktische Kalkzufuhr den menschlichen Organismus vielleicht vor mancher Schädigung bewahren könnte, findet in den neuen Untersuchungen von *Röse* und *Ragnar Berg* eine wichtige Stütze[1]). Auf Grund eines außerordentlich umfangreichen statistischen Untersuchungsmateriales haben die Genannten den Beweis zu erbringen versucht, daß zwischen der Härte (also dem Erdalkaligehalt) des Trinkwassers und gewissen Entartungserscheinungen eine direkte Beziehung besteht. Je härter das Trinkwasser, desto höher der Prozentsatz militärtauglicher junger Leute, desto weiter der Brustumfang und desto größer die Körperlänge, desto länger die Stillungsdauer der Frauen, desto geringer die Häufigkeit der Rhachitis und desto geringer die Zahnverderbnis. Die Trinkwasserhärte soll ihren Einfluß auf den Organismus vor allem bei der Zubereitung der Speisen geltend machen, insofern die Verarmung derselben an Kalk und Magnesia durch Auslaugung damit zusammenhängt. Es wird vorgeschlagen, um einer solchen entgegenzuwirken, alle Gemüse im Dampftopfe mit nur ganz wenig Wasser zu kochen. Es ist sicherlich nicht ausgeschlossen, daß dergleichen unscheinbaren und bisher kaum beachteten Dingen in der Volkshygiene späterer Zeitalter eine gewaltige Bedeutung beschieden sein wird. Hier eröffnet sich sicherlich für Leute, die mit der nötigen Beharrlichkeit ausgestattet sind, ein aussichtsreiches Arbeitsgebiet; es sind gar hohe Ziele, die in weiter Ferne winken. Doch glaube ich, aufrichtig gestanden, nicht, daß die Dinge so einfach liegen. Außer der Trinkwasserhärte u. dgl. spielen wohl sicherlich noch unzählige andere Dinge mit. Daß man mit so einfachen Annahmen schwerlich sein Auskommen finden dürfte, wird z. B. jeder zugeben müssen, der das österreichische Salzkammergut kennt und dem die vorzeitige Zahnverderbnis, die insbesondere bei Frauen in manchen Gegenden geradezu endemisch ist, aufgefallen ist. Daß eine Kalkarmut des Trinkwassers daran schuld ist, kann in diesem Falle niemand behaupten.

---

1) C. Röse, Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk. 1904—1908, 1; auch separat, Verlag von J. Springer, Berlin. R. Berg, Biochem. Z. **24**, 282 (1910); **26**, 204 (1910).

Sterilisierte Milch u. Kalkansatz.

Eine für die Säuglingsernährung wichtige Frage ist die, ob das Sterilisieren der Milch den Kalkansatz ungünstig beeinflußt. *Crohnheim*[1]) hat auf Grund seiner im *Zuntzschen* Institute durchgeführten Versuchsreihen diese Frage bejahend beantwortet und vom Gebrauche sterilisierter Milch bei der Ernährung von Säuglingen dringend abgeraten.

Magnesiumgehalt der Knochen und Zähne.

Bei der Rhachitisfrage kommt außer dem Kalk übrigens wohl auch das Magnesium in Frage; der Magnesiumgehalt in rhachitischen Knochen kann siebenmal größer sein als in normalen[2]). Auch bei der Osteomalacie kann der Kalkverlust im Knochen durch Magnesium teilweise ersetzt werden, derart, daß der Gehalt an letzterem schließlich den Kalkgehalt sogar übertreffen kann[3]).

Außerordentlich zahlreich sind die Versuche, durch kalkarme Nahrung beziehungsweise durch »Entkalkung des Körpers durch Säurezufuhr« der Rhachitis wie der Osteomalacie ähnliche Symptome bei Tieren künstlich zu produzieren.

Künstliche Kalkverarmung d. Knochen.

Versuche mit kalkarmer Ernährung sind schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts von *Chossat* an Tauben und sodann von vielen Autoren in großer Zahl an Säugetieren ausgeführt worden[4]). Eine künstliche Entkalkung der Knochen wurde durch Zufuhr von Milchsäure, Oxalsäure, verdünnter Schwefelsäure und saurem Natriumphosphat[5]) versucht. Dazu kommen zahlreiche Beobachtungen über Ernährung mit Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (wie Zerealienkörner), oder reich an Oxalsäure sind (wie Rübenschnitzel), oder die (wie die in manchen Bergwerks- und Hüttendistrikten gewachsenen Futterpflanzen) Schwefel-

1) Crohnheim und F. Müller (Labor. Zuntz), Jahrb. f. Kinderheilk. **57**, 45 (1903).

2) Vgl. Th. Gaßmann, Z. f. physiol. Chemie **70**, 161 (1910).

3) C. Cattaneo, La Pediatria 8, 497 (1909); Jahresber. f. Tierchemie **39**, 428.

4) C. Voit, Forster und Erwin Voit, Lehmann, König, Baginsky, Rohloff, Aron u. Seebauer, Stöltzner (Pflügers Arch. **122**, 599 [1908]) u. a.

5) Heitzmann, Baginsky, Weiske, Caspari, Götting (Virchows Arch. **197**, 1 [1909]) u. a.

säure in größeren Mengen enthalten (»Hüttenrauchfutter«)[1]). Man hat ferner eine Entkalkung der Knochen dadurch herbeizuführen versucht, daß man junge wachsende Tiere dauernd mit phosphorarmer Nahrung gefüttert hat.[2])

Bei einem Teile derartiger Versuche wurde nichts anderes erzielt als eine Art mehr oder minder hochgradiger Osteoporose; das heißt, die Knochen wurden dünn, wasserreich, kalkarm und brüchig. Man hat gelegentlich beobachtet, daß ein mit sauerem Futter ernährtes, anscheinend ganz gesundes Tier bei einem Sprunge plötzlich gelähmt zusammenbrach, weil seine morsche Wirbelsäule entzweigeknickt war.

Bei manchen anderen Versuchen wurden Veränderungen beobachtet, die sicherlich an Rhachitis erinnern: Wucherungsvorgänge an Periost und Knorpeln, Verdickungen der Epiphysen, Verkrümmungen u. dgl. Doch sind viele Autoren der Meinung, daß die Erzeugung einer echten Rhachitis bisher auf experimentellem Wege nicht gelungen ist. Während bei der letzteren eine mangelhafte Ablagerung der Kalksalze im osteoiden Gewebe das Wesentliche zu sein scheint, tritt bei den künstlichen Entkalkungsversuchen eine gesteigerte Resorption verkalkten Knochengewebes ein, während die Verkalkung des osteoiden Gewebes in normaler Weise vor sich geht[3]).

Pathogenese der Osteomalacie.

Die Vorstellung, daß die menschliche Osteomalacie die Folge einer Lösung der Knochenerde durch eine in den Knochen angehäufte Säure (etwa Milchsäure) sei, welche einige Zeit lang in der Pathologie eine Rolle gespielt hat, ist eigentlich bereits durch den vor vielen Jahren im Laboratorium *Hoppe-Seylers*[4]) erbrachten Nachweis erledigt worden, daß die Relation zwischen Kalk, Phosphorsäure und Kohlensäure bei dieser Erkrankung eine Verschiebung erfährt, die durch einen Säurelösungsvorgang

1) **Literatur über kalkarme und säurereiche Ernährung:** H. Aron, Handb. d. Biochemie **2**, II, 195—202 (1909). Stöltzner, Pathologie und Therapie der Rhachitis. Berlin, 1904.

2) A. Lipschütz (Pharmakol. Inst. Göttingen), Arch. f. exper. Pathol. **62**, 210 (1910).

3) Götting, l. c.

4) M. Levy, Z. f. physiol. Chemie **19**, 239 (1894). Cappezzuoli, Biochem. Z. **16**, 355 (1909). F. H. McCrudden, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 32 (1906).

nicht erklärt wird. Das eigentliche Wesen dieser Erkrankung ist uns auch heute noch unbekannt. Das einzige, was wir mit einiger Sicherheit behaupten können, ist ein Zusammenhang der Affektion mit den Vorgängen im weiblichen Sexualapparate. Daß die Gravidität eine gewisse »physiologische« Osteomalacie herbeizuführen vermag, ist nach dem früher Gesagten verständlich. Daß ferner eine Entfernung der Keimdrüsen die Osteomalacie günstig beeinflussen kann, ist von *Fehling* angegeben und seitdem von vielen Seiten her bestätigt worden. Durch welchen Mechanismus die Ovarien jedoch ihren Einfluß auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel geltend machen, ist nach wie vor unbekannt[1]).

Man hat sich auch bemüht, die Funktion anderer Drüsen mit »innerer Sekretion« mit den Vorgängen des Knochenwachstums in Zusammenhang zu bringen; es gilt dies insbesondere für die Thymus, die Thyreoidea und die Nebennieren. Ich werde noch Gelegenheit haben, bei Besprechung dieser Organe darauf zurückzukommen.

Beziehung der Drüsen mit innerer Sekretion zu Vorgängen des Knochenwachstums.

Bei Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten an Kretins, schilddrüsenberaubte und normale Tiere ist eine Beschleunigung der Verkalkungsvorgänge und dadurch ein vorzeitiger Abschluß des Knochenwachstums erzielt worden[2]). Auffallend ist die Angabe französischer Autoren, daß bei Hunden, denen kleine Knochenstücke mit Hilfe eines Trepans ausgeschnitten und wieder eingepflanzt oder denen künstliche Frakturen beigebracht worden waren, die Ossifikationsvorgänge durch tägliche subkutane Adrenalininjektionen sehr günstig beeinflußt worden sind[3]). Die über den Einfluß des Adrenalins auf die Kalkausscheidung vorliegenden Angaben lauten so widersprechend, daß damit vorderhand nichts anzufangen ist[4]). Bei

1) **Literatur über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 415—423 (1906), vgl. auch F. Heymann (Labor. Salkowski), Z. f. physiol. Chemie **41**, 246 (1904). J. E. Goldthwaite, C. F. Painter, R. B. Osgood and F. H. McCrudden, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 389 (1905).

2) Vgl. E. Bircher, Arch. f. klin. Chir. **91**, 554 (1910).

3) Vgl. auch neuere Angaben über Adrenalintherapie der Osteomalacie.

4) G. Étienne und Fritsch, Journ. de Physiol. **11**, 1084 (1909). P. Carnot und G. J. Slavu, C. R. Soc. de Biol. **68**, 832 (1910).

jungen Tieren ist nach Exstirpation der Thymus neben anderen Störungen als Teilerscheinung einer »Cachexia thymipriva« auch mehrfach eine Hypoplasie des Skeletts, sowie eine abnorme Biegsamkeit und Brüchigkeit der Knochen beobachtet worden[1]). Inwieweit es sich bei derartigen Effekten um eine Folge allgemeiner Stoffwechselstörungen und inwieweit um spezifische Organwirkungen handelt, läßt sich vorderhand nicht entscheiden, Auch sind Versuche, die Rhachitis durch Verfütterung dieser Organe therapeutisch zu beeinflussen, resultatlos geblieben.

Phosphortherapie der Rhachitis.

Überblickt man die Menge von Versuchen, die seit Dezennien angestellt worden sind, um die pathologischen Wachstumsvorgänge der Knochen, insbesondere die Rhachitis therapeutisch zu beeinflussen, so fällt die Bilanz nicht sonderlich erfreulich aus. Am reellsten dürften doch noch die Resultate der (seinerzeit von *Kassowitz* befürworteten) therapeutischen Phosphordarreichung sein. Wie man seit *Wegners* Untersuchungen weiß, wird die Knochenbildung durch Phosphor in merklicher Weise beeinflußt, insofern bei jungen Tieren an der Wachstumszone der Epiphysen anstatt spongiöser Substanz kompaktes Knochengewebe gebildet wird und es scheint, daß heute die Mehrzahl der Pädiater sich zu der Ansicht bekehrt haben, daß der Phosphor den rhachitischen Prozeß günstig zu beeinflussen vermag[2]).

Beriberi.

Höchst interessant ist übrigens, wie ich hier nebenbei anführen möchte, die von *Schaumann*, *Aron* (Manila) u. a. behauptete Tatsache, daß eine der wichtigsten und unheimlichsten Tropenkrankheiten, die Beriberi, möglicherweise durch eine Störung des Phosphorstoffwechsels bedingt sein könnte. Es scheint, daß ein großer Teil der als Beriberi bezeichneten Krankheitserscheinungen durch dauernde einseitige Ernährung mit poliertem »weißem« Reis verursacht ist. Durch den Prozeß des Polierens wird aber das an organischem Phosphor (speziell an

---

1) H. Klose und H. Vogt, Beitr. z. klin. Chir. **69**, 1 (1910) (Ausführliche Literatur). C. Hart und C. Nordmann, Berliner klin. Wochenschr. (1910), 815. M. Lucien und J. Parisot, Arch. méd. experim. **22**, 98 (1910).

2) Vgl. J. A. Schabad, Zeitschr. f. klin. Med. **68**, 94 (1909). Birk (Univers.-Kinderklinik Breslau), Monatsschr. f. Kinderheilk. **7**, 450 (1908).

Phytin) reiche Perikarp entfernt. Beim Übergange zu einer phosphorreichen Nahrung sind angeblich gute Heilerfolge erzielt worden. Bei Hühnern gelang es durch ausschließliche Ernährung mit weißem Reis eine Art Polyneuritis hervorzurufen[1]). Eine Nachprüfung der *Schaumannschen* Phosphormangeltheorie durch eine eigens eingesetzte Beriberi-Studienkommission hat nun allerdings Tatsachen zutage gefördert, welche der genannten Hypothese nicht sonderlich günstig sein dürften. Fütterungsversuche an Tieren scheinen zwar zu ergeben, daß die Reiskleie wirklich einen Schutzstoff gegen Beriberi enthält; doch wird dieser durch Erhitzen auf etwa 130° wirkungslos. Es ist nicht gerade wahrscheinlich, wenn auch nicht unmöglich, daß ein wirksames Phosphatid bei dieser Temperatur zerstört werden sollte[2]).

Knorpel.

Nachdem wir uns über die wichtigsten Fortschritte orientiert haben, die in bezug auf das Knochengewebe und seine Verkalkung in physiologisch-chemischer Richtung zu verzeichnen sind, wendet sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem Knorpel zu[3]).

Nach *C. Th. Mörners* Untersuchungen enthält der Knorpel (neben leimgebender Substanz, einem Albuminoid und »Chondromukoid«) als wichtigsten und charakteristischen Bestandteil die Chondroitinschwefelsäure. Dieselbe findet sich in allen knorpeligen Teilen des Körpers (auch in den Gefäßwänden) sowie auch in pathologischen Knorpelbildungen, während sie in allen anderen normalen Geweben angeblich vermißt wird[4]). Die grundlegenden Forschungen *Oswald Schmiedebergs*[5]) haben gelehrt, daß das nicht reduzierende Chondroitin, welches mit der

1) H. Aron und F. Hocson, Philippine Journ. of Science **13**, 81, 98 (1910).

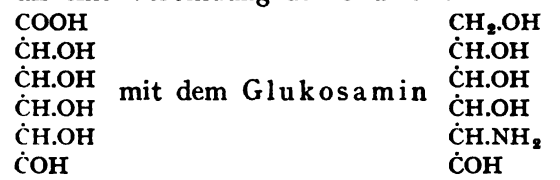
2) Schaumann, 4. Tagung der deutschen tropenmedizinischen Ges. Dresden, 18.—20. Sept. 1911. Y. Teruuchi (Tokio), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, 719 (1911).

3) **Literatur über Chemie des Knorpelgewebes:** H. Aron, Handb. d. Biochemie **2**, II, 212—219 (1909).

4) C. Th. Mörner, Skandin. Arch. f. Physiol. **1**, 210 (1889) und Z. f. physiol. Chemie **12**, 396 (1888); **20**, 356 (1894), vgl. auch Jahresber. f. Tierchemie **24**, 402 (1894).

5) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **28**, 355 (1891).

Schwefelsäure zu einer Ätherschwefelsäure verbunden ist, beim Kochen mit verdünnter Mineralsäure unter Abspaltung von Essigsäure in eine gummiähnliche, wasserlösliche, stark reduzierende einbasische Säure, das Chondrosin $C_{12}H_{21}NO_{11}$ übergeht. *Schmiedeberg* war der Meinung, daß das Chondrosin als eine Verbindung der Glukuronsäure



mit dem Glukosamin

aufzufassen sei.

Diese Meinung hat jedoch durch neuere Untersuchungen keine Bestätigung erfahren. *Friedrich Müller*[1]) und *Steudel*[2]) sprachen hinsichtlich des Auftretens des Glukosamins bei der Chondrosinspaltung Bedenken aus. *Orgler* und *Neuberg*[3]) vermißten aber auch die Glukuronsäure; sie beobachteten ferner, daß der kolloidale Charakter und das Molekulargewicht des Chondrosins mit der von *Schmiedeberg* angenommenen einfachen Formel nicht im Einklange stehen, und kamen zu dem Schlusse, daß es sich nicht um eine Verbindung einer N-freien Kohlehydratsäure mit einem N-haltigen Zucker handelt, sondern daß umgekehrt der Stickstoff in Form einer Kohlehydratsäure vorliegt, die an eine N-freie Substanz geknüpft ist. Die erstere wurde, auf Grund der Analysen ihres schön kristallisierenden Kupfersalzes vermutungsweise als Tetraoxyaminokapronsäure $C_6H_{13}NO_6$ angesprochen. Dagegen fand *Sigmund Fränkel*[4]), daß das Chondrosin mit Phloroglucin und Salzsäure, sowie auch mit Orcin und Salzsäure charakteristische Farbenreaktionen gibt, welche auf einen Glukuronsäurekomplex hinweisen. In zwei von vielen Versuchen gelang es ihm, durch Aufspaltung des Chondrosins eine amorphe Säure von der Zusammensetzung $C_6H_{11}NO_6$ zu gewinnen, die er als Aminoglukuronsäure anspricht. Die Bildung des Chondrosins

1) F. Müller, Zeitschr. f. Biol. **42**, 534 (1901).
2) H. Steudel, Z. f. physiol. Chemie **34**, 359 (1902).
3) A. Orgler und C. Neuberg, Z. f. physiol. Chemie **37**, 407 (1903).
4) S. Fränkel, Festschr. f. Adolf Lieben, Leipzig 1906, und Ann. d. Chem. **351**, 344 (1906).

aus seinen beiden Komponenten könnte also etwa nach der Gleichung

$$(C_6H_{11}NO_6)x + (C_6H_{12}O_6)x = xH_2O + (C_{12}H_{21}NO_{11})x$$

erfolgen.

Ich möchte darauf hinweisen, daß *Kondo*[1]), der kürzlich in *Hofmeisters* Laboratorium ein bequemeres Darstellungsverfahren für Chondroitinschwefelsäure aus Nasescheidewandknorpeln ausgearbeitet hat, auf Grund seiner Analysen dieser Verbindung die Zusammensetzung $C_{15}H_{27}NSO_{16}$ zuschreibt. Denkt man sich aus dieser Verbindung Schwefelsäure und Essigsäure abgespalten, so kommt man zu Werten, die obiger Chondrosinformel nicht allzu ferne stehen.

In welcher Form die Chondroitinschwefelsäure im Knorpel enthalten ist, wissen wir nicht. Da Alkalisalze derselben in Eiweißlösungen Niederschläge hervorrufen, wird man hier auf ziemlich komplizierte physikalisch-chemische Bindungsverhältnisse gefaßt sein müssen.

Amyloid.

In naher Beziehung zur Frage der chemischen Konstitution der Knorpelsubstanz steht diejenige des Amyloids[2]). Als »Amyloid« hat bekanntlich *Virchow* eine unter pathologischen Verhältnissen (im Anschlusse an protrahierte Eiterungen, an Tuberkulose, Syphilis u. dgl.) in verschiedenen Organen erfolgende Anhäufung einer eigentümlichen Eiweißsubstanz in Form konzentrisch geschichteter Körnchen bezeichnet. Auch bei Pferden, die zum Zwecke der Antitoxingewinnung jahrelang mit Diphtherietoxin und mit Aderlässen behandelt worden waren, entwickelt sich eine amyloide Entartung innerer Organe[3]). Das Amyloid ist durch charakteristische Farbenreaktionen ausgezeichnet; so nimmt es mit Jodlösung eine braune, mit Methylviolett eine rosenrote Färbung an. Nach *Oddis* und *Krawkows*[4]) Untersuchungen

1) K. Kondo (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Biochem. Z. **26**, 116 (1910), vgl. auch Pons, Arch. internat. de Physiol. **8**, 393 (1909).

2) **Literatur über Amyloid:** H. G. Wells, Chemical Pathology, S. 347—352 (1907). F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 327 (1909).

3) P. A. Lewis (Harvard Medical School), Journ. of med. Research **15**, 449.

4) A. P. Krawkow (Labor. von Schmiedeberg), Arch. f. exper. Pathol. **40**, 195 (1898), vgl. auch Oddi, ibid. **33**, 376 (1893).

sollte nun das Amyloid eine esterartige Verbindung zwischen Eiweiß und Chondroitinschwefelsäure sein. Im direkten Widerspruche zu dieser Angabe steht jedoch die Tatsache, daß *Olav Hanssen*[1]) im Laboratorium *Hofmeisters* mechanisch isoliertes Amyloid (es handelte sich um die aus »Sagomilz« ausgelösten speckigen Körnchen) frei von Chondroitinschwefelsäure gefunden hat. Da sich jedoch andererseits beim Vergleiche normaler und amyloid entarteter Organe in letzteren eine deutliche Vermehrung in Bezug auf gepaarte Schwefelsäure ergab, erscheint es keineswegs aus geschlossen, daß die Amyloidablagerung dennoch in irgendwelcher Beziehung zu der Chondroitinschwefelsäure steht und es hat zum mindesten den Anschein, als ob dieselben pathologischen Prozesse, die zur amyloiden Entartung führen, zugleich eine Vermehrung von Chondroitinschwefelsäure zur Folge haben könnten.

Der Umstand, daß sich lokale Amyloidablagerungen zuweilen (am Larynx, an der Nase, in den Bronchien) in der Nachbarschaft von Knorpeln finden, hatte den Gedanken nahe gelegt, daß es sich um eine Überproduktion von Chondroitinschwefelsäure handelt, welche eine zirkumskripte Eiweißfällung bewirkt. Durch den vorerwähnten Befund *Hanssens* ist aber allen derartigen Überlegungen einstweilen jede solide Basis entzogen worden. Auch über die Natur des dem Amyloid zugrunde liegenden Proteins sind wir nicht orientiert; die Angabe *Neubergs*[2]), dasselbe sei sehr reich an basischen Komplexen und etwa den Histonen vergleichbar, hat durch Untersuchungen aus dem Laboratorium *Kossels*[3]) keinerlei Stütze gefunden. Man kann einstweilen nicht einmal sicher sagen, inwieweit die für das Amyloid charakteristischen Eigenschaften in die chemische und wie weit sie in die physikalische Sphäre hineingehören. So fand z. B. *M. B. Schmidt*[4]), daß in den lebenden Tierkörper im-

---

1) O. Hanssen (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Biochem. Z. **13**, 185 (1908).

2) C. Neuberg, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. (1904), S. 19 (Ergänzungsheft z. Zentralbl. f. Pathol. **15**).

3) M. Mayeda, Z. f. physiol. Chemie **58**, 469 (1908).

4) M. B. Schmidt, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. (1904), S. 2 (Ergänzungsheft z. Zentralbl. f. Pathol. **15**.)

plantierte Stücke amyloiden Gewebes ihre Jodreaktion einbüßten, die Methylviolettreaktion dagegen beibehielten. Wichtig ist die Feststellung des letztgenannten Autors, daß das Amyloid nicht etwa durch Umwandlung des Zellprotoplasmas entsteht, sondern allem Anscheine nach aus einer flüssigen, die Gewebs- und Lymphspalten infiltrierenden Vorstufe, deren Gerinnung oder Fällung an Ort und Stelle möglicherweise durch einen enzymatischen Vorgang bedingt sein könnte.

XIII. Vorlesung.

Die Leber und ihre sekretorische Funktion.

Wir wollen nunmehr, nachdem wir uns mit dem Muskel-, Nerven- und Stützgewebe beschäftigt haben, zu der Betrachtung der »parenchymatösen« Organe übergehen und da müssen wir unsere Aufmerksamkeit zunächst der Leber zuwenden. Man könnte angesichts der dominierenden Bedeutung der Leber für zahlreiche Stoffwechselvorgänge ganz wohl bei Besprechung dieses Organes einen großen Teil der Lehre von der Ernährung mit einbeziehen. Es soll dies jedoch hier nicht geschehen, sondern die Leber zunächst nur als sekretbereitendes Organ näher betrachtet werden.

Gallenfisteln.

Daß die Galle, als das Sekret des größten parenchymatösen Organes, das Interesse der Physiologen von jeher in Anspruch genommen hat, ist leicht verständlich. Weniger verständlich ist es aber, wieso es kommt, daß wir, trotzdem *Schwann* bereits im Jahre 1844 die erste Gallenblasenfistel angelegt hatte, über die sekretorische Funktion der Leber auch heutigentags noch recht unvollständig orientiert sind. Es mag dies zum großen Teile auf die Mängel der älteren Gallenfisteltechnik zurückzuführen sein. Dieselbe hat nunmehr, insbesondere dank den Bemühungen von *Dastre* und von *Pawlow*[1]), eine wesentliche Verbesserung erfahren. Der Letztgenannte geht derart vor, daß er die Mündung des Ductus choledochus aus dem Duodenum an die äußere Körperoberfläche verlegt, indem er die Papille mit einem kleinen Stücke der Darmschleimhaut herausschneidet und in die Bauchwunde einnäht. Das hört sich ganz leicht an, ist aber, wie der Erfinder

1) J. P. Pawlow, Die physiologische Chirurgie des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. **1**, I, 272—277 (1902).

selbst zugibt, in praxi recht schwierig, umsomehr, als die vortrefflichen Einrichtungen und geschulten Hilfskräfte, wie sie im St. Petersburger Institute für experimentelle Medizin vorhanden sind, ja leider nicht überall zu Gebote stehen[1]).

Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsaufnahme.

Die Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsaufnahme ist von *Heidenhain*, *Barbéra* und anderen festgestellt worden. Am stärksten ist die Sekretionsvermehrung nach Fleischnahrung, während Fett schwächer und Kohlehydratnahrung anscheinend am schwächsten wirkt[2]).

Worauf diese Vorzugsstellung der Fleischnahrung beruht, ist nicht klar. Auch die Extraktivstoffe des Fleisches sind angeblich imstande, die Gallensekretion zu fördern, während Harnstoffzufuhr in noch so großen Dosen wirkungslos ist[3]). Ferner ist die Art des zugeführten Eiweißes nicht gleichgültig; *A. Loeb*[4]) hat im Laboratorium *Ashers* festgestellt, daß nach Verabreichung von Kasein und Gliadin weniger Galle gebildet wird, als (ceteris paribus) nach Fleischfütterung; dagegen haben Albumosen eine ausgesprochen cholagoge Wirkung.

Sekretin.

Im großen und ganzen scheint die Gallensekretion denselben Einflüssen zu unterliegen, wie die Pankreassekretion und beide werden von der Nahrungsaufnahme in ganz paralleler Weise beeinflußt[5]). Es ist interessant, daß das sogenannte »Sekretin« seine Wirkung auch auf die Gallensekretion geltend macht. *Bayliß* und *Starling*[6]), denen wir die Entdeckung des Sekretins und der damit zusammenhängenden Phänomene verdanken, haben festgestellt, daß die Gallensekretion, welche ebenso wie die Pankreassekretion durch den Austritt des saueren Chymus aus dem Magen ausgelöst wird, auch durch direkte Einführung verdünnter Salzsäure in das Duodenum ausgelöst werden kann und

1) **Literatur über Zusammensetzung und Sekretion der Galle:** J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochemie **3**, I, 202—215 (1910).

2) J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1903.

3) A. G. Barbéra, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **12**, 652 (1898).

4) A. Loeb (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. **55**, 168 (1911).

5) Vgl. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakol. S. 145. 1910.

6) W. M. Bayliß und E. H. Starling, Ergebn. d. Physiol. **5**, 677 (1906). E. H. Starling, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion. S. 115. London 1906.

zwar ist das auch der Fall, nachdem alle nachweisbaren Verbindungen zwischen der Leber und dem Zentralnervensystem durchtrennt worden sind. Intravenöse Injektion von »Sekretin«, das heißt eines mit verdünnter Säure hergestellten Kochextraktes aus Darmschleimhaut vermag die Gallen- und Pankreassekretion anzuregen und die genannten Autoren sind der Ansicht, daß der gleiche wirksame Bestandteil auch intra vitam unter dem Einflusse des saueren Chymus im Darme entsteht, in die Zirkulation übergeht, auf dem Blutwege zu den genannten Drüsen gelangt und die physiologische Auslösung der Sekretion derselben bewirkt. *Fleig* hat jedoch festgestellt, daß die Einführung von Säure in eine Jejunumschlinge auch dann Gallensekretion auszulösen vermag, wenn die betreffende Darmpartie durch Unterbindung von Lymphgefäßen und Venen ganz aus der allgemeinen Zirkulation ausgeschaltet worden ist, derart daß in diesem Falle nur die Annahme eines nervösen, durch die Säure veranlaßten Reflexes zur Erklärung herangezogen werden kann[1]). Ich möchte mir die eingehen dere Erörterung dieses verwickelten Problems auf eine spätere Vorlesung, in der von der Pankreassekretion die Rede sein wird, versparen und hier nur erwähnen, daß ich durch eine gemeinsam mit meinem Freunde *C. Schwarz*[2]) ausgeführte Untersuchung zur Überzeugung gelangt bin, daß ein Teil der Sekretinwirkung mit dem Cholingehalt der Darmextrakte zusammenhängt. Neuere Untersuchungen (s. o. S. 187) deuten vielleicht darauf hin, daß die sekretionserregende Wirkung nicht nur dem unveränderten Cholin als solchen, sondern auch nahen Umwandlungsprodukten desselben eigentümlich ist.

Cholagoga.

Die Frage, durch welche chemische Agentien die Gallensekretion ausgelöst werden kann, hat, schon mit Rücksicht auf die praktische Frage der Therapie der Gallensteinkoliken, die Ärzte von jeher sehr interessiert und Sie werden in älteren Handbüchern eine stattliche Zahl von cholagogen Mitteln angeführt finden. In der modernen experimentellen Pharmakologie ist wenig davon übrig geblieben. Ein gewisser Effekt scheint unter

1) C. Fleig, C. R. Soc. de Biol. **55**, 353 (1903), vgl. auch A. Falloise, Bull. Acad. roy. de Belgique 1903, 1106, zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **33**, 613. E. Wertheimer, C. R. Soc. de Biol. **55**, 286 (1903).

2) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. **124**, 427 (1908).

Umständen immerhin dem salizylsauren, benzoesauren und ölsauren Natron, sowie den Albumosen eigentümlich zu sein. Doch sehr viel Aufhebens kann man damit schwerlich machen[1]). Genau genommen kennen wir eigentlich nur dreierlei Faktoren, durch die anscheinend ein kräftiger und konstanter Reiz auf die Gallensekretion ausgeübt werden kann: zwei derselben, nämlich die Einführung von Säure in den Darm, sowie die Sekretin-(Cholin-, Vasodilatin-)wirkung haben wir bereits kennen gelernt. Der dritte Faktor ist die Aufnahme von gallensauren Salzen in den Kreislauf.

Der Physiologe *Schiff* hat bereits vor vielen Jahren die Beobachtung gemacht, daß Verabreichung von Galle per os bei einem Gallenfisteltiere eine intensive Sekretion hervorruft. Die aus dem Darme zur Resorption gelangten gallensauren Salze können, nachdem sie auf dem Wege der Pfortader in die Leber gelangt sind, von dieser wieder in die Galle ausgeschieden werden und so, neuerlich in den Darm zurückgelangend, einen Kreislauf vollführen.

Stadelmann und seine Mitarbeiter stellten fest, daß, wenn Gallensäure per os eingeführt wird, mindestens die Hälfte davon innerhalb eines halben Tages in der Galle wieder erscheint[2]).

Man macht von der cholagogen Wirkung der gallensauren Salze auch therapeutischen Gebrauch; es gelangt neuerdings ein Präparat unter dem Namen »Ovogal« in den Handel, welches aus einer Verbindung von Gallensäuren mit Hühnereiweiß besteht und vom Magen weit besser vertragen wird als Galle oder native Cholate. Nach Darreichung des Mittels wurde bei Gallenfistelhunden eine Vermehrung der Gallenmenge beobachtet, die parallel mit der Größe der verabreichten Dosen anstieg[3]).

Das Pilocarpin bewirkt Kontraktionen der Gallenblase; da-

1) Vgl. H. H. Meyer und R. Gottlieb, l. c. S. 145—146. A. P. Winogradow, Arch. f. [An. u.] Physiol. 1908, 313. W. W. Weinberg, Zentralblatt f. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. **6**, 7 (1911). (Hat zumeist starke Wirkung von Seifen und Albumosen beobachtet.)

2) **Literatur über den Kreislauf der Gallensäuren:** Weintraud, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **1**, 764—767 (1906).

3) Eichler und Latz (Klinik Senator), Arch. f. Verdauungskrankh. **15**, 557 (1909). A. W. Winogradow, l. c.

gegen vermag es in Dosen, die hinreichen, um ausgiebige Speichel- und Schweißabsonderung zu erregen, die Gallenabscheidung anscheinend nicht zu steigern[1]). Auch das Karlsbader Wasser, das in der Therapie der Leber- und Gallenblasenaffektionen eine so große Rolle spielt, kann nicht den gallentreibenden Mitteln zugezählt werden.

Einfluß der Galle auf die Darmbewegungen.

Von der wichtigen Rolle, welche der Galle bei den Vorgängen der Resorption und Verdauung, namentlich bei derjenigen der Fette zukommt, soll in einer späteren Vorlesung die Rede sein. Heute möchte ich Ihnen zunächst über einige neuere Untersuchungen berichten, welche den Einfluß der Galle auf die Darmbewegungen betreffen.

Leon Asher und *Schüpbach*[2]) beobachteten die Einwirkung der Galle auf die Darmbewegungen, indem sie einerseits die Bewegungen des überlebenden Katzendarmes nach der Methode von *Magnus* registrierten, andererseits aber an lebenden Hunden mit Vellascher Fistel die Zeit beobachteten, die eine Hartgummi- oder Siegellackkugel brauchte, um das isolierte Darmstück von einem bis zum anderen Ende zu durchwandern. Es ergab sich, daß Galle stets eine vermehrte Peristaltik des Rektums bewirkt, die Bewegungen des Dünndarms dagegen eher hemmt. (Eine Herabsetzung des Tonus und der Rhythmik der Darmbewegungen ist auch im Laboratorium *Bottazzis* bei Versuchen am überlebenden Katzendarme bemerkt worden[3]). Beobachtungen über Beeinflussung der Darmperistaltik durch Galle sind übrigens keineswegs ganz neuen Datums. In einem Papyrus, der etwa auf das Jahr 1300 v. Chr. zurückdatiert, wird unter anderen Klystierrezepten ein Gemenge von Rindergalle und Kuhmilch als unfehlbares Abführmittel empfohlen und *Galen* bezeichnete die Galle als ein »natürliches Klystier«[4]). Doch waren diese

---

1) Prévost und Binet, Baldi, Zeri u. a.

2) A. Schüpbach (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. **51**, 1 (1908). L. Asher, VII. Internat. Physiologenkongreß, Heidelberg 1907, vgl. auch Zeitschr. f. Biol. **54**, (1910).

3) G. d'Errico, Zeitschr. f. Biol. **54**, 286 (1910), vgl. auch Berti, Arch. di fisiol. **6**, 306 (1909). Hallion et Nepper, C. R. Soc. de Biol. **63**, 26 (1907). C. Eckhard, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 49 (1899).

4) Zit. nach G. d'Errico, l. c. S. 287.

uralten Beobachtungen längst der Vergessenheit anheimgefallen und erst im Anschlusse an die vorerwähnten physiologischen Untersuchungen hat man in jüngster Zeit wieder zu diesem im vollen Sinne des Wortes »natürlichen« Heilmittel greifen gelernt. Nach den Beobachtungen von *Gläßner* und *Singer*[1]) ist die Wirkung einer rektalen Applikation einer Gallenemulsion oder einiger Dezigramme Cholsäure eine ganz charakteristische: nach 5—10 Minuten stellt sich Stuhldrang ein, und da die entleerten Fäzes jede Verflüssigung oder flüssige Beimengung vermissen lassen, gewinnt man den Eindruck, daß der Vorgang dem physiologischen Defäkationsakte sehr nahe steht. Diese Medikation, welche bei hartnäckiger Darmträgheit, bei paralytischem Ileus, bei postoperativer Darmparese u. dgl. empfohlen wird, dürfte als eine wirklich wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes zu bezeichnen sein. Die Wirkung per os ist eine unsichere, offenbar weil der größte Teil der Gallensäuren schon im Dünndarme zur Resorption gelangt und daher den Dickdarm gar nicht mehr erreicht.

Ich möchte nun weiterhin die Frage kurz berühren, in welcher Weise eine Störung der normalen sekretorischen Funktion der Leber ihre Wirkungen auf den Organismus geltend macht.

Cholämische Erscheinungen.

Wir begegnen hier jener großen Gruppe pathologischer Erscheinungen, die man unter die Schlagworte »Icterus gravis«, Cholämie, akute gelbe Leberatrophie usw. einzureihen pflegt[2]) und die zu jenen Phänomenen in einer nahen Beziehung stehen, die nach künstlicher Leberschädigung durch Phosphorvergiftung sowie durch Anlegung einer *Eckschen* Fistel (d. h. einer direkten Verbindung zwischen Pfortader und unterer Hohlvene) beobachtet worden sind. Man war früher vielfach geneigt, diesen ganzen Komplex von Erscheinungen auf eine Überschwemmung des Kreislaufes mit Gallenbestandteilen, i. e. eine »Cholämie« zu beziehen. Doch haben derartige Vorstellungen

1) K. Gläßner und G. Singer, Wiener klin. Wochenschr. **23**, Nr. 1 (1910).

2) Vgl. O. Minkowski, Icterus und Leberinsufficienz. Deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts **5**, 687 (1905), vgl. Landau (Labor. von Zuntz), Arch. f. klin. Med. **79**, 546 (1904).

im Laufe des letzten Dezenniums wesentliche Modifikationen erfahren.

Auf eine Überladung des Organismus mit Gallenbestandteilen ist vor allem selbstverständlich der Icterus als solcher zurückzuführen, ebenso wie gewisse mit demselben unmittelbar zusammenhängende leichtere Störungen (wie Hautjucken, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Xanthopsie u. dgl.); auch gewisse Schädigungen der Nieren dürften hierher gehören, ebenso wie die bei Icterus so häufig beobachtete Pulsverlangsamung. Man pflegte bisher die letztere auf eine Einwirkung der im Blute angehäuften Gallensäuren einerseits auf den Herzmuskel als solchen, anderseits auf die im Vagus verlaufenden Herzhemmungsfasern zu beziehen. Es ist jedoch kürzlich im Laboratorium *Leon Ashers* gezeigt worden, daß Galle nur auf den nervösen, nicht aber auf den muskulären Apparat des Froschherzens einwirkt[1]).

Hämolyse durch Gallensäuren.

Komplizierter liegen die Dinge schon hinsichtlich der hämorrhagischen Diathese, welche vielfach im Verlaufe eines »Icterus gravis« beobachtet wird.

Man könnte dabei immerhin an eine Abnahme der Blutgerinnbarkeit denken, umsomehr, als eine solche bei Phosphorvergiftung tatsächlich beobachtet worden ist[2]) und eine Beziehung der Leber zu den Vorgängen der Blutgerinnung, wie ich Ihnen schon früher (S. 202) auseinandergesetzt habe, wirklich feststeht. Ob es sich dabei um eine Abnahme des Fibrinogens oder des »Fibrinfermentes« oder um beides handelt, mag einstweilen dahingestellt bleiben.

Daß Gallensäuren ferner die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen zu lösen, unterliegt keinem Zweifel. Es ist aber ganz und gar nicht bewiesen, daß bei den verschiedenen Icterusformen die Gallensäuren im Blute wirklich vermehrt sind und, selbst wenn dies der Fall ist, dürfte diese Anhäufung wohl viel zu unbedeutend sein, um eine Hämolyse zu bewirken. Früher ist klinischerseits gelehrt worden, die Herabsetzung der Körpertemperatur bei Icterus beruhe darauf, daß durch die Gallen-

1) Glur (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. **52**, 479 (1909), vgl. auch S. J. Meltzer and W. Salant, Journ. of experim. Med. **8**, 127 (1906).

2) Vgl. M. Jacoby, Z. f. physiol. Chemie **30**, 174 (1900). Doyon, Morel und Kareff, C. R. Soc. de Biol. **58**, 493 (1905).

säureanhäufung viele rote Blutkörperchen zugrunde gehen; infolgedessen seien die Oxydationen herabgesetzt und die sich daraus ergebende Verminderung des Stoffwechsels komme in einer Herabsetzung der Körpertemperatur zum Ausdrucke. Ich führe dies als klassisches Beispiel eines ganzen Turmbaues von Annahmen an, dessen Basis ebenso unsolide konstruiert ist wie jedes einzelne seiner Stockwerke. Die moderne Klinik räumt erfreulicherweise mit dergleichen nichts weniger als einwandfreien Konstruktionen schnell und gründlich auf. *Bayer* in Innsbruck hat übrigens festgestellt, daß die Wirkung der Gallensäuren sich im Blute ganz anders äußert, als etwa in einer wässerigen Lösung: Die Anwesenheit der Serumeiweißkörper mildert alle toxischen Effekte der Gallensäuren, insbesondere auch ihre hämolytische Wirkung. Es dürfte dies auf eine adsorptive Affinität der Cholate zu Serumeiweißkörpern zu beziehen sein, welche auch in dem Umstande zum Ausdrucke kommt, daß Serum die Diffusion von Gallensäuren verzögert. Daß umgekehrt Kochsalzzusatz die Gallenhämolyse steigert, wird mit Änderungen der Oberflächenspannung in Zusammenhang gebracht[1]). Wie kompliziert übrigens die physikalisch-chemischen Verhältnisse hier liegen, lehren Beobachtungen von *Fenyvessy*[2]), denen zufolge ein an sich hämolytisch wirksames Gallensäure-Serumalbumingemenge durch Erhitzen auf 60° inaktiviert wird.

Wichtig ist eine Beobachtung von *G. Joannowics* und *E. P. Pick*[3]), welche in der Leber mit Toluylendiamin akut vergifteter Hunde intensiv wirkendes Hämolysin gefunden haben, das wahrscheinlich unter dem unmittelbaren Einflusse des Giftes gebildet wurde und, bemerkenswerterweise, ätherlöslich und hitzebeständig war. Die mit autolytischen Prozessen einhergehende Organhämolyse wird offenbar durch das Auftreten hämolytisch wirksamer hoher

1) G. Bayer (Inst. f. allgem. u. experim. Pathol., Innsbruck), Biochem. Z. **5**, 368 (1907); **9**, 58 (1908); **13**, 215, 234 (1908).

2) B. v. Fenyvessy (Hygien. Inst. Budapest), Biochem. Z. **5**, 114 (1907), vgl. auch P. Bermbach, Pflügers Arch. **118**, 205 (1907). J. Scheifele (Labor. O. Frank), Inaug.-Dissert. Gießen (1909).

3) G. Joannowics und E. P. Pick (Inst. Paltauf, Wien), Zeitschr. f. experim. Pathol. **7** (1909).

Fettsäuren bedingt, welche sich aus nicht wirksamen Lipoiden beim Zerfalle dieser letzteren abspalten.

Daß die Leber bei der physiologischen Zerstörung der roten Blutkörperchen eine wichtige Rolle spielt, habe ich bereits in einer früheren Vorlesung, als von der Gallenfarbstoffbildung die Rede war, erörtert. In dieser Hinsicht sind übrigens auch neuere Versuche von *Heß* und *Saxl*[1]) nicht ohne Interesse; aus denselben scheint hervorzugehen, daß die normale Leber in ihr enthaltenes Hämoglobin auf autolytischem Wege in kurzer Zeit zu zerstören vermag, während sich dieser Zerstörungsvorgang in einer mit Phosphor, Arsen, Chloroform, Diphtherietoxin u. dgl. vergifteten Leber angeblich viel langsamer vollzieht.

In welcher Weise der Hämoglobinzerfall in der Leber vor sich geht, ist nicht genauer bekannt. Das Eisen desselben findet sich teilweise, an Eiweiß gebunden, in der Leber vor. Dieses Produkt, das »Ferratin« *Schmiedebergs*, ist nicht, wie man früher gemeint hatte, eine Ferrialbuminsäure. Es handelt sich vielmehr, wie aus den Untersuchungen *Salkowskis*[2]) und seiner Schüler hervorgeht, um ein Nukleoproteid von höchst wechselndem Eisengehalte, in dem das Eisen nur in sehr lockerer Bindung (wenn auch der Schwefelammoniumprobe gegenüber maskiert) vorhanden ist.

Hirnerscheinungen bei Icterus gravis.

Man war früher vielfach geneigt, die schweren Hirnerscheinungen (wie Delirium, lokale und allgemeine Krämpfe, Coma) im Verlaufe eines Icterus gravis auf eine Anhäufung von Gallensäuren im Blute zurückzuführen. Im Tierexperimente bedarf es allerdings der Einführung relativ großer Dosen von Gallensäuren in den Kreislauf um derartige Erscheinungen herbeizuführen. Kleine Mengen sind dagegen, wie *A. Biedl* und *R. Kraus* sowie *Bickel* gezeigt haben, nur dann wirksam, wenn sie direkt mit der Hirnoberfläche in Berührung gebracht werden[3]). *Bruno*[4]), ein

---

1) L. Heß und P. Saxl (Klinik von Noorden, Wien), Biochem. Z. **19**, 274 (1909).

2) E. Salkowski, Scaffidi, Capezzuoli, Z. f. physiol. Chemie **58**, 272, 282 (1908); **59**, 19 (1909); **60**, 10 (1909).

3) A. Biedl und R. Kraus, Zentralbl. f. innere Med. 1898, 1185. A. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Cholämie. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1900.

4) J. Bruno, Deutsche med. Wochenschr. **1899**, Nr. 23.

Schüler *Gottliebs*, hat gegen die Versuche, die nach subduraler oder intracerebraler Injektion von gallensauren Salzen auftretenden Krämpfe zur Erklärung der Krampfzustände bei Cholämie heranzuziehen, den Umstand geltend gemacht, daß bei der Verteilung vom Blute aus die Konzentration der gallensauren Salze in den Krampfzentren des Nervensystems keineswegs so hoch zu steigen braucht als bei Injektion selbst scheinbar sehr kleiner Dosen direkt in das Gehirn und er hat die Meinung ausgesprochen, die letztere Methode sei überhaupt zum Studium der Allgemeinwirkungen im Blute zirkulierender Substanzen durchaus ungeeignet.

Bedeutung der Leber für die Verarbeitung der Eiweißabbauprodukte.

Es kann wohl heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die Mehrzahl jener Erscheinungen, welche früher als Cholämie gedeutet, d. h. auf eine Überschwemmung des Blutes mit Gallenbestandteilen bezogen worden sind, tatsächlich auf eine Störung der Leberfunktion und zwar insbesondere ihrer Rolle bei Verarbeitung der Eiweißabbauprodukte bezogen werden müssen. Die Erscheinungen der Cholämie erinnern sehr an jene Erscheinungen, welche *Minkowski* bei seinen entleberten Gänsen beobachtet hat, wenn dieselben mit stickstoffreicher Kost gefüttert worden waren.

Ecksche Fistel.

Auch die merkwürdigen Intoxikationserscheinungen bei Hunden, denen durch Anlegung einer *Eckschen* Fistel das Pfortaderblut direkt in die untere Hohlvene abgelenkt wird, gehören hierher. Bei solchen Hunden treten, nach den grundlegenden Versuchen von *Hahn*, *Massen*, *Nencki* und *Pawlow*[1]), bei fleischfreier Kost keine Intoxikationserscheinungen ein. Die Vergiftungserscheinungen nach Fleischfütterung, welche in tetanischen Krämpfen, Ataxie, Anästhesie, Verlust des Seh- und Hörvermögens u. dgl. bestehen, sind von den russischen Forschern auf eine Anhäufung von Karbaminsäure $CO\langle^{NH_2}_{COOH}$ (einer hypothetischen Vorstufe des Harnstoffes) bezogen worden. *Hawk* vermochte jedoch kürzlich zu zeigen, daß Verfütterung oder intravenöse Injektion von Natriumkarbamat bei Hunden mit *Eckscher* Fistel keine Vergiftungserscheinungen auslöst, ebenso-

1) Hahn, Massen, Nencki und Pawlow, Arch. f. exper. Pathol. **32**, 161 (1892).

wenig wie *Liebigs* Fleischextrakt. Dagegen konnte bei solchen Tieren, bei denen auch nach Fleischfütterung das Vergiftungsbild ausgeblieben war, dasselbe durch Zugabe von *Liebigschem* Extrakte zur Fleischkost produziert werden[1]).

Andererseits scheint die Leber bei der Assimilation der Abbauprodukte der Nahrungseiweißstoffe keine ganz unersetzbare Rolle zu spielen. Zum mindesten gelang es *Abderhalden* und *London* auch bei Hunden mit *Eckscher* Fistel ebenso wie bei normalen Tieren das Nahrungseiweiß durch vollständig abgebautes Eiweiß zu ersetzen[2]).

Es ist heute wohl noch nicht möglich, diese verwickelten Verhältnisse vollkommen zu übersehen. Um so höher ist die Wichtigkeit der *Eckschen* Operation einzuschätzen, insoferne diese eben die experimentelle Ausschaltung des größten parenchymatösen Organes für physiologische Zwecke gestattet. Die Technik dieses Eingriffes, welcher sicherlich zu den allerschwierigsten Problemen der Physiologie zählt, ist neuerer Zeit vielfach modfiziert und insbesondere von *London* sehr vervollkommnet worden[3]). Einen interessanten Fortschritt im Sinne einer wesentlichen Erleichterung des operativen Eingriffes scheint mir ferner ein Verfahren zu bedeuten, das *Ernst Jerusalem*[4]) kürzlich im Laboratorium von *Bickel* in Berlin ausgearbeitet hat. Das Problem, die Pfortader und die untere Hohlvene (in ihrem Anteile unterhalb der Leber) ohne Blutverlust und gleichzeitig ohne Sistierung der Zirkulation zu eröffnen, wird dabei in folgender Weise gelöst: An jedes der Gefäße wird parallel zu seinem Verlaufe eine passend geformte Klemme mit schmalen Branchen derart angelegt, daß ein etwa 6 cm langer und wenige Millimeter breiter Zipfel resultiert, während der größte Teil des Gefäßes für Blut durchgängig bleibt.

---

1) P. B. Hawk, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 259 (1908), vgl. auch G. Bolognesi (Pfortaderunterbindung), Arch. ital. de Biol. **46**, 51 (1906).

2) E. Abderhalden und E. S. London, Z. f. physiol. Chemie **54**, 80 (1907), vgl. auch Abderhalden, Funk und London, ibid. **51**, 269 (1902).

3) Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. exper. Pathol. **1**, 312 (1905). Gulecke, ibid. **3**, 706 (1906), vgl. Fischler und Schröder (Klinik Krehl), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 428 (1909). London, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **3**, 114 (1910).

4) E. Jerusalem, (aus d. experim. biol. Abt. d. pathol. Instituts Berlin), Zentralbl. f. Physiol. **24**, 837 (1910).

Es gelingt unschwer, die beiden abgeklemmten Zipfel der Hohlvene und Pfortader einander so weit nahe zu bringen, daß sie einander in ihrer ganzen Ausdehnung berühren. Die beiden Zipfel werden nunmehr zunächst durch zwei durchgreifende Nähte aneinander fixiert. Dann kann man sie ohne jeden Blutverlust eröffnen und die klaffenden Gefäßwunden durch feine Nähte ihrem ganzen Umfange nach in aller Ruhe und mit der nötigen Sorgfalt vernähen, während das Lumen der Gefäße größtenteils frei bleibt und eine normale Zirkulation des Blutes erfolgt. Schließlich werden die Klemmen entfernt, und durch Ligatur der Vena portae unterhalb ihres Eintrittes in die Leber wird nunmehr der ganze Blutstrom der Pfortader von der Leber dauernd abgelenkt.

Alterationen des Stoffwechsels nach Leberschädigung.

Von den zahlreichen Beobachtungen über Alterationen des Stoffwechsels bei Störungen der Leberfunktion, wie sie im Verlaufe der mannigfachsten Leberaffektionen (Lebercirrhose, Tumoren, Erkrankungen der Gallenwege usw.), bei akuter gelber Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung, nach Leberläsionen und bei der *Eckschen* Fistel zur Beobachtung gelangen, wird später noch oft die Rede sein. Dieselbe beziehen sich vor allem auf die Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Aminosäuren und Oxyproteinsäuren, ferner auf die Milchsäure, die aromatischen Oxysäuren, den Zucker u. a.[1])

Hepatotoxin.

Die, theoretisch genommen, ideale Methode zur experimentellen Ausschaltung der Leber wäre wohl die Behandlung von Tieren mit einem streng spezifischen cytotoxischen Serum. Es ist *Joannovics*[2]), indem er Tiere $2^1/_2$ Jahre lang mit blutfrei gewaschener Leber behandelte, gelungen, ein organspezifisches Hepatotoxin herzustellen, das geeignet war, bei anderen Tieren schwere Leberschädigungen hervorzurufen. Auch *Fießinger*[3]) konnte nach Vorbehandlung von Tieren mit Leber einen Antikörper gegen dieses Organ mit Hilfe der Komplementbindungs-

1) **Literatur über den Stoffwechsel bei Leberalterationen:** W. Weintraud, Noordens Handb. d. Pathol. des Stoffw., 2. Aufl. **1**, 741—827 (1906). C. Neuberg, Handb. d. Biochemie **4**, II, 334—338 (1910).

2) G. Joannovics, Wiener klin. Wochenschr. 1909, 228, vgl. dort die ältere Literatur.

3) N. Fießinger, Journ. de Physiol. **10**, 657, 671 (1908).

methode nachweisen. Doch war dieser allerdings nicht streng spezifisch. Interessanterweise soll auch bei Lebercirrhose (infolge Resorption degenerierten Lebergewebes) ein Leberantikörper im Blute auftreten.

Icterus per stasin und per parapedesin.

Kehren wir jetzt noch einmal zu der Frage der Sekretionsstörungen der Leber und zu deren auffallendster Äußerung, dem Icterus[1]), zurück. Ich möchte nämlich noch Ihre Aufmerksamkeit auf den Umstand lenken, daß die Ansichten hinsichtlich des Wesens desselben noch immer ziemlich weit auseinander gehen. *Hans Eppinger*, dem es gelungen ist, den Verlauf der intraacinösen Gallenkapillaren durch eine Färbemethode deutlich kenntlich zu machen, vermochte beim mechanischen Stauungsicterus direkt zu beobachten, daß die Gallenanhäufung in den Gallenkapillaren zu einer Erweiterung und varikösen Ausbuchtung derselben führt; schließlich können die überdehnten Gallenkapillaren platzen und ihren Inhalt in die perivaskulären Lymphräume ergießen. Derartige Erweiterungen und Rupturen der intraacinösen Gallenkapillaren hat *Eppinger* nun auch nach Phosphorvergiftung, sowie bei Lebercirrhose beobachtet und er ist daher geneigt, auch den bei derartigen Affektionen auftretenden Icterus als Stauungsicterus zu deuten. Bereits *Stadelmann* hat auf die Vermehrung der Gallenkonsistenz nach Vergiftung mit Phosphor (ebenso wie auch nach Beibringung blutlösend wirkender Gifte, wie Arsenwasserstoff und Toluylendiamin) aufmerksam gemacht, und es ist daher leicht verständlich und stimmt auch mit Beobachtungen von *Joannovics*[2]) aus dem *Paltaufschen* Institute überein, daß die Verstopfung der feinsten Gallenkapillaren durch geronnene Gallenmassen (»Gallenthromben«) den Abfluß des Sekretes bei den verschiedenen Formen des toxischen Icterus erschweren kann. Bei der Lebercirrhose wiederum werden die Gallenkapillaren durch das erst wuchernde, dann schrumpfende Bindegewebe komprimiert. Trotzdem die Befunde *Eppingers*[3]) durch diejenigen einiger anderer Autoren im wesentlichen

1) **Literatur über Icterus:** O. Minkowski, Deutsche Klinik, l. c. H. Eppinger, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 107—156 (1908).

2) G. Joannovics, Zeitschr. f. Heilk. **25**, 25 (1904).

3) H. Eppinger, Zieglers Beitr. **31**, 230 (1902); **33**, 123 (1903).

bestätigt worden sind[1]), machte sich von anderer Seite her das Bestreben geltend, das mechanische Moment bei der Erklärung des Icterus möglichst in den Hintergrund zu drängen. Die geschädigten Leberzellen sollen die Fähigkeit eingebüßt haben, ihr Sekret in normaler Weise gegen die Gallenkapillaren hin zu sezernieren, derart, daß dasselbe (direkt oder vielleicht auch auf dem Wege der Lymphbahnen) in das Blut gelangt. Für diese Änderung der Sekretionsrichtung ist das Schlagwort »Paracholie« geprägt worden.

Minkowski, der Hauptvertreter dieser Hypothese, hat seine Ansichten hinsichtlich der Entstehung des Icterus dahin zusammengefaßt, daß eine allgemeine Gelbsucht nur durch Resorption von Galle innerhalb der Leber entstehen kann; diese wiederum könne entweder durch Hindernisse in den Gallenwegen bedingt sein (Icterus per stasin), oder aber durch Funktionsstörungen der Leberzellen, welche die Absonderung der Gallenbestandteile nach einer fehlerhaften Richtung zur Folge haben (Icterus per parapedesin)[2]). Daß die Annahme der letztgenannten Icterusart aber wirklich unentbehrlich ist, scheint mir allerdings vorderhand noch keineswegs bewiesen zu sein.

Icterus neonatorum.

Eine in der Literatur viel diskutierte Frage ist ferner diejenige nach dem Wesen des Icterus neonatorum[3]). Diese Erscheinung ist offenbar viel häufiger, als man früher anzunehmen pflegte: Dieselbe tritt bei mehr als 80% aller Neugeborenen auf[4]). Diese Icterusform, welche meist am zweiten oder dritten Lebenstage zu beginnen pflegt, ist schon dadurch von anderen Icterusformen unterschieden, daß der Harn hier niemals gelösten Gallenfarbstoff enthält. Man hat dem Icterus neonatorum die mannigfachsten Deutungen gegeben. Sehr vielfach wurde derselbe mit

1) Abramow und Samoilovicz, Virchows Arch. **176**, 255 (1904). Abramow, vibid **181**, 201 (1905).

2) O. Minkowski, l. c. S. 660. St. Sterling (Klinik Minkowski, Breslau), Arch. f. exper. Pathol. **64**, 468 (1911).

3) **Literatur über Icterus neonatorum:** W. Knöpfelmacher, l. c. Quincke, Nothnagels Handb. d. inneren Med. **18**, 138. H. Eppinger, l. c. S. 151—154. J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochemie **8**, I, 217—219 (1910).

4) W. Knöpfelmacher (Inst. von Weichselbaum, Wien), Jahrb. f. Kinderheilk. **67**, 36 (1908).

einem erhöhten Untergange von roten Blutkörperchen in Zusammenhang gebracht. Spät abgenabelte Kinder, denen sozusagen noch eine überschüssige Blutportion aus der Plazenta zuteil geworden ist, sollen denselben intensiver zeigen als andere. Daß mit einer solchen Deutung nicht etwa alles erklärt ist, geht schon aus der einfachen Tatsache hervor, daß es weder durch Hämoglobininjektionen noch durch Bluttransfusionen mit Sicherheit gelingt, Icterus zu erzeugen. Eine andere, insbesondere von *Quincke* vertretene Hypothese besagt, daß beim Neugeborenen viel Gallenfarbstoff aus dem mit Mekonium erfüllten Darme zur Resorption gelangt; dabei wäre einerseits zu beachten, daß die Umwandlung des Bilirubins in Urobilin, wie sie sich im Darme des Erwachsenen durch Bakterienwirkung unter normalen Verhältnissen vollzieht, hier infolge des Fehlens von Mikroorganismen ausbleibt; andererseits könnte man aber auch daran denken, daß, solange noch der Ductus Arantii offensteht, die Möglichkeit gegeben erscheint, daß vom Darme aus resorbierter Gallenfarbstoff mit dem Pfortaderblute unter Umgehung der Leber direkt in den allgemeinen Kreislauf gelangen kann. Die ganze Annahme wird jedoch durch den von *Wilhelm Knöpfelmacher*[1]) erbrachten Nachweis hinfällig, daß der Icterus neonatorum auch dann eintritt, wenn man das Mekonium unmittelbar post partum durch hohe Eingießungen beseitigt hat.

Die von *Virchow* herrührende und von hervorragenden Pädiatern und Gynäkologen vertretene Anschauung, der Icterus neonatorum sei ein einfacher mechanischer Stauungsicterus (wobei man an einen Verschluß des Gallenganges durch einen Schleimpfropf, oder aber an eine Cholangitis infolge Einwanderung von Bakterien gedacht hat) kann für erledigt gelten, da die histologische Untersuchung der Gallenkapillaren nach den übereinstimmenden Angaben einiger Autoren[2]) keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer Gallenstauung ergeben hat. Dagegen ist eine Überfüllung der Blutkapillaren beobachtet worden und *Knöpfelmacher* ist geneigt, in Anlehnung an die vorerwähnten Anschauungen *Minkowskis* einen »Icterus per

1) l. c.

2) Abramow, Virchows Arch. **176**, 255 (1908); **181**, 201 (1905). W. Knöpfelmacher, l. c. H. Eppinger, l. c. S. 153.

diapedesin« anzunehmen. Die Leberzellen der Neugeborenen sollen zwar in den ersten Lebenstagen imstande sein, die Mehrarbeit einer erhöhten Gallenproduktion zu leisten, dagegen vermögen sie anscheinend nicht, den notwendigen Sekretionsdruck aufzubringen, um die Galle in den mit zäher Galle überfüllten Gallenkapillaren genügend rasch fortzubewegen. Im Sinne dieser Annahme wäre der Icterus neonatorum demnach wahrscheinlich als die Folge einer Sekretionsanomalie der Leber zu deuten; doch bleibt die weitere Entwicklung dieser Frage abzuwarten.

Pathologische Veränderungen der Gallenzusammensetzung.

Ganz auffallend mangelhaft sind wir über die Veränderungen der chemischen Zusammensetzung der Galle unter pathologischen Verhältnissen orientiert. Es ist ja selbstverständlich, daß ein Sekret, das nicht direkt nach außen entleert wird, nicht so genau bekannt sein kann wie etwa der Harn. Daß aber die pathologischen Veränderungen des Sekrets der größten Drüse des Körpers, genau genommen, so gut wie unbekannt geblieben sind, beweist nur, wieweit auf manchen Gebieten der Pathologie die chemische Erkenntnis hinter der morphologischen Erforschung zurückgeblieben ist. Es wäre allmählich wirklich an der Zeit, daß dies anders würde.

Das wenige Wissenswerte, das hinsichtlich pathologischer Gallenveränderungen bekannt ist, bedarf nicht vieler Worte. Als Gegenstück zu der (schon mehrfach erwähnten) reichlichen Farbstoffbildung nach toxischem Blutkörperchenzerfall wäre die pigmentäre Acholie zu betrachten, die bei fettiger Degeneration der Leber, bei Tuberkulose u. dgl. wiederholt bemerkt worden ist[1]). Auf die auffallende Armut der Galle an Gallensäuren bei Amyloidleber hat bereits *Hoppe-Seyler* aufmerksam gemacht. Unter Umständen kann Blut und Eiweiß in die Galle übertreten. So beobachtete *Pilzecker* im Laboratorium *Kossels*, daß nach Arsenvergiftung reichlich koagulables Eiweiß mit der Galle ausgeschieden werden kann, noch bevor solches im Harne nachweisbar wird. Nach Phosphorvergiftung floß aus der Tiefe der Leber eine dicke braunrote Flüssigkeit, die zahlreiche rote Blutkörperchen und die »Schatten«

1) Ritter; ferner Robin, Kimura (Klinik F. Müller, München), Arch. f. klin. Med. **79**, 275 (1904).

solcher enthielt[1]). *Gürber* und *Hallauer*[2]) sahen nach intravenöser Kaseineinspritzung bei Kaninchen diese Proteinsubstanz nicht nur in den Harn, sondern auch in die Galle übergehen. *Sigmund Lang*[3]) machte das Vorkommen von Fibrinogen in der Galle phosphorvergifteter Tiere wahrscheinlich[2]). Bei akuter gelber Leberatrophie wurde gelegentlich das Auftreten von Leucin und Tyrosin in der Galle beobachtet u. dgl.; alles das kann jedoch nur als Stückwerk gelten.

Gallensteine.

Die praktisch wichtigste Seite des Gallenproblems ist die Frage nach der Entstehung der Gallensteine[4]). Die Ausscheidung ursprünglich gelöster Bestandteile eines Sekretes in Konkrementform ist sicherlich in erster Linie ein chemischer Vorgang, und es gehört zu den schönen Träumen und Hoffnungen unserer Wissenschaft, daß sie vielleicht dereinst über die Macht verfügen wird, die pathologischen Niederschlagsbildungen verschiedener Art und damit auch alles durch dieselben verursachte Unheil zu verhindern. Leider ist es noch weit bis dahin. Einstweilen wollen wir uns in nüchterner Weise die Frage vorlegen, ob wenigstens die erste Hälfte des Weges zurückgelegt ist und ob wir uns zum mindesten über die Ursachen der Steinbildungen einigermaßen im klaren sind.

Die menschlichen Gallensteine bestehen bekanntlich meist aus Cholesterin oder Bilirubinkalk oder aber aus einem Gemenge beider Stoffe. Andere Niederschlagsbildungen, wie z. B. Calciumkarbonat- und phosphat treten den erstgenannten Stoffen gegenüber ziemlich in den Hintergrund.

Während ältere Autoren vielfach geneigt waren, einen vermehrten Gehalt der Galle an Cholesterin u. dgl. für die Konkrementbildung verantwortlich zu machen, ist man später von dieser Anschauung zurückgekommen. Wir wissen

---

1) A. Pilzecker, Z. f. physiol. Chemie **41**, 157 (1904).

2) A. Gürber und B. Hallauer (Physiol. Inst. Würzburg), Zeitschr. f. Biol. **45**, 372 (1904).

3) S. Lang (Klinik von Friedrich Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 473 (1906).

4) **Literatur über Chemie der Gallensteine:** Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Verl. von F. C. W. Vogel. Leipzig 1892. J. Wohlgemuth, Handb. d. Biochemie **3**, II, 219—223 (1910).

jetzt, daß die normale Galle so viele Lösungsmittel für das an sich in Wasser unlösliche Cholesterin enthält, daß anscheinend größere Mengen davon, als je in der Galle wirklich vorkommen, durch die Cholate, Seifen und Fette derselben in Lösung gehalten werden könnten. Die Konkrementbildung ist jedenfalls in erster Linie durch eine Verschiebung der Lösungsverhältnisse bedingt.

Es war vor allen das Verdienst von *Naunyn* und seiner Schule, die große Bedeutung der Stauung und der Infektion für die Vorgänge der Steinbildung dargelegt zu haben. Die Ursache, warum die Galle des gesunden Menschen, trotzdem sie mit dem Darminhalt in offener Verbindung steht, steril bleibt, liegt offenbar in der stetigen Strömung derselben, welche einer Ansiedelung von Mikroorganismen entgegenwirkt. Jede Störung dieses Strömungsvorganges bringt die Gefahr einer Infektion mit sich, zu der sich noch die Möglichkeit des Eindringens von etwa zirkulierenden Mikroorganismen vom Blute her gesellt. Ich muß es mir versagen, auf diese Verhältnisse hier näher einzugehen, und begnüge mich, diesbezüglich auf die vortrefflichen Monographien von *Naunyn*[1]), *Riedel*[2]), *Lenhartz*[3]) und *Paltauf*[4]) zu verweisen.

Die Frage des Ursprunges des Cholesterins in der Galle werde ich in der nächsten Vorlesung zu erörtern haben. Ich möchte aber gleich heute betonen, daß man berechtigt ist, dasselbe seiner Hauptmenge nach, ebenso wie andere Gallenbestandteile, als ein Produkt des allgemeinen Stoffwechsels, nicht aber als ein Umwandlungsprodukt desquamierter Epithelien der Gallenwege anzusehen[5]).

Daß auch die letzteren (ebenso wie die Zellen anderer Schleimhäute, z. B. der Bronchialschleimhaut) bei ihrem Zerfalle Cholesterin liefern können, geht aus vielen Beobachtungen hervor. So gelang es z. B. *Wakeman*, den Cholesteringehalt in der Blasengalle durch Injektion von Sublimat, Phenol oder Ricin in dieselbe

---

1) l. c.

2) Riedel, Erfahrungen über die Gallensteinkrankheit. Berlin 1892.

3) H. Lenhartz, Stintzing und Penzoldts Handb. d. spez. Ther. 4. Aufl. **2**, 702 (1909).

4) R. Paltauf, Artikel »Gallenwege« in Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. pathol. Morphol. u. Physiol. **3**, 337—341 (1896).

5) Bacmeister, Biochem. Z. **27**, 223 (1910).

zu vermehren. Wie groß der Anteil dieses Faktors an der Steinbildung allerdings ist, dürfte vorderhand schwer abzuschätzen sein[1]).

Die größte Bedeutung bei der Lösung des Cholesterins dürfte den gallensauren Salzen zufallen, welche im Verein mit Seifen die Rolle von »Schutzkolloiden« spielen und das in Wasser ganz unlösliche Cholesterin in kolloidaler Lösung erhalten. Jede Entfernung dieser Schutzkolloide kann zu der Ausbildung von Cholesterinsteinen führen. Eine solche Entfernung kann nur in verschiedener Art erfolgen: Die Untersuchungen von *Thudichum*[2]), *Alfred Exner* und *Heyrovsky*[3]), *Bacmeister*[4]), *Schade*[5]) u. a. haben gelehrt, daß neben einer Zerstörung der Gallensäuren durch bakterielle Prozesse auch ihre Zerstörung durch autolytische Vorgänge in steriler Galle sowie auch die Resorption seitens der Gallenblasenwand in Betracht kommt. Neben den Vorgängen rein chemischer Natur kommen aber sicherlich bei der Ausfällung des Cholesterins auch physikalisch-chemische Momente in Frage.

Umhüllungserscheinungen.

Es ist eine allgemeine, für kolloidale Systeme gültige Regel, daß entgegengesetzt geladene Kolloide einander infolge Ausgleiches der in ihnen enthaltenen Elektrizitätsmengen ausfällen. Nach demselben Prinzip können negativ geladene Gallenkolloide durch positive Kolloide der verschiedensten Art niedergeschlagen werden, wobei, wie es scheint, Serumeiweißkörper, die Proteine von Bakterienleibern, die Eiweißkörper abgestoßener Epithelien, transsudierte Kalksalze u. dgl. in Betracht kommen[6]).

Überhaupt sind die Lösungsverhältnisse der kolloidalen Gallenbestandteile viel komplizierter, als man früher geahnt hatte. So ist man z. B. durch *Hammarsten*[7]) darauf aufmerksam ge-

1) Vgl. H. G. Wells, Chemical Pathology S. 379. 1907.

2) Thudichum, Virchows Arch. **156**, 384 (1899).

3) A. Exner und H. Heyrovsky (Klinik Hochenegg und Inst. E. Ludwig, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1908, 213.

4) Bacmeister (Pathol. Inst. Freiburg, Dir. Aschoff), Münchener med. Wochenschr. **1908**, 211, 283, 339 und Zieglers Beitr. z. pathol. An. **44**, 528 (1908).

5) H. Schade, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 92 (1910).

6) Lichtwitz, Arch. f. klin. Med. **92**, 100 (1907). O. Porges, Kolloidchem. Beihefte **5**, 301.

7) O. Hammarsten, Ergebn. d. Physiol. **4**, 17—19 (1905).

worden, daß die Gallenphosphatide die (sonst durch Äther aus alkoholischer Lösung fällbaren) gallensauren Salze zum Teil in Lösung halten können. Umgekehrt können aber Phosphatide, die an sich in Äther leicht löslich sind, durch Äther teilweise mit den ausfallenden Salzen der Gallensäuren niedergeschlagen werden. (Früher glaubte man, daß die gallensauren Alkalien vollständig durch Äther fällbar sind und daß sich alles Lecithin in der alkoholätherischen Fraktion gelöst findet.) Daß die Unkenntnis derartiger Verhältnisse zu den gröbsten Fehlern bei der quantitativen Gallenanalyse führen kann, und daß der Wert vieler älterer Zahlenangaben dementsprechend ein recht problematischer ist, liegt auf der Hand. Es kann aber andererseits auch nicht bezweifelt werden, daß derartige Faktoren, die in das große Gebiet der »Umhüllungserscheinungen« fallen, bei der Bildung der Gallenkonkremente eine bedeutsame Rolle spielen.

Das kolloidal gelöste Cholesterin befindet sich in der Galle gewissermaßen in einem labilen Gleichgewichte. Wir werden uns daher nicht darüber wundern dürfen, daß dasselbe z. B. durch bakterielle Infektion gestört wird. Die Beobachtung, daß aus einer mit Cholesterin gesättigten Lösung gallensaurer Salze im Brutschranke langsam ein Cholesterinsediment ausfällt, nachdem man dieselbe bakteriell infiziert hat, liefert dazu eine lehrreiche Illustration[1]).

Ist aber die Störung eines physikalisch-chemischen Gleichgewichtes bei der Steinbildung ein ausschlaggebendes Moment, so kann man, auch ohne vom Fortschreiten der Wissenschaft geradezu Wunder zu erwarten, immerhin hoffen, daß man einst Mittel und Wege finden wird, um diese Gleichgewichtsstörung hintanzuhalten. Ich schäme mich ganz und gar nicht, offen einzugestehen, daß mir, bei allem gebührenden Respekte vor der reinen Wissenschaft, dennoch jene Ergebnisse derselben am meisten Freude bereiten, von denen ich (— mit oder ohne Berechtigung —) erwarten zu dürfen glaube, sie könnten unmittelbar dazu beitragen, eine gewisse Summe positiver Leiden aus der Welt zu schaffen.

1) Gérard, C. R. Soc. de Biol. **58**, 348 (1905). Kramer, Journ. of experim. Med. **9**, 310 (1907).

XIV. Vorlesung.

Gallensäuren, Cholesterin.

In der heutigen Vorlesung soll uns der chemische Aufbau zweier Kategorien wichtiger Gallenbestandteile beschäftigen: Der Gallensäuren und der mit ihnen möglicherweise verwandten Cholesterine.

Gallensäuren.

Unter den Bestandteilen der Galle stehen neben den Gallenfarbstoffen die Gallensäuren im Vordergrunde. Die Erkenntnis ihrer chemischen Konstitution gehört daher zu den wichtigsten Problemen der Physiologie. Seit mehr als 50 Jahren haben zahlreiche Biochemiker ihre Kräfte an dieser Aufgabe erprobt, die auch heute noch ihrer definitiven Lösung harrt.

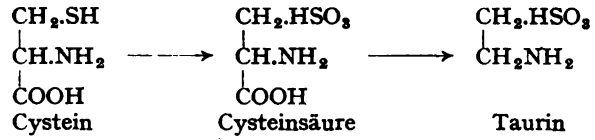
Glykocholsäure u. Taurocholsäure.

Die typischen Gallensäuren der Säugetiergalle sind bekanntlich die Glykocholsäure und die Taurocholsäure[1]), zwei gepaarte Säuren, welche durch Einwirkung hydrolytischer Agentien in ihre Komponenten zerfallen. Diese sind auf der einen Seite die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$, auf der andern Seite das Glykokoll und das Taurin. Von diesen Komponenten ist nur die Cholsäure für die Galle spezifisch. Das Glykokoll und das Taurin dagegen sind Eiweißderivate. Während das Glykokoll bekanntlich ein direktes Eiweißspaltungsprodukt ist, gehört das Taurin nicht zu den bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißmoleküls unmittelbar auftretenden Bruchstücken desselben. Doch ist

---

1) **Literatur über die Chemie der Gallensäuren:** O. Hammarsten, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 644 (1910). F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 820—838 (1909). E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, II. Aufl. S. 683 (1908). O. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie, VII. Aufl. S. 390—400 (1910). F. Knoop, Biochem. Handlexikon **3**, 310—330 (1911).

durch die (im *Hofmeisterschen* Laboratorium ausgeführten) Untersuchungen *Friedmanns* [1]) und *v. Bergmanns* [2]) sichergestellt worden, daß das Taurin, mit einem Eiweißspaltungsprodukte, dem Cystein zusammenhängt:



Cystein — Cysteinsäure — Taurin

Ebenso wie man in vitro das Cystein durch Oxydation in Cysteinsäure und diese durch Kohlensäurespaltung in Taurin überführen kann, vermag auch der Organismus offenbar eine analoge Überführung zu bewerkstelligen. Zum mindesten bewirkt gleichzeitige Zufuhr von Cystin und Cholsäure vermehrte Ausscheidung von Taurocholsäure in der Galle eines Hundes, dem dieses Sekret durch eine Fistel nach außen abgeleitet wird.

Merkwürdigerweise begegnen wir diesem Nebeneinander von Glykokoll und Taurin noch auf einem anderen, allerdings recht abgelegenen physiologischen Gebiete. Die vergleichende Biochemie belehrt uns darüber, daß diese beiden Substanzen, welche nicht zu den typischen Extraktivstoffen des Wirbeltiermuskels gehören, sich in auffallend großen Mengen in den Muskeln mancher Mollusken finden; so hat man in der Muskulatur mancher Muscheln viel Glykokoll, in derjenigen der Kopffüßler viel Taurin gefunden [3]).

Die Regel, daß die Wirbeltiergalle Glykocholsäure oder Taurocholsäure oder aber beide Säuren enthält, gilt nicht ohne Ausnahmen. Eine solche hat *Hammarsten* [4]) entdeckt, als er die Galle verschiedener Fische, insbesondere diejenige des Haifisches Scymnus borealis untersuchte. Da stellte es sich denn heraus, daß die Galle der bisher untersuchten Plagiostomen statt der gewöhnlichen gepaarten Gallensäuren Schwefelsäureester enthält, die durch hydrolytische Spaltung in Schwefelsäure und in

1) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **3**, 1 (1902); ibid. **3**, 184 (1902); **4**, 486 (1903).

2) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beitr. **4**, 192 (1904).

3) Vgl. **Literatur** bei O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere. S. 437. Jena (1903).

4) O. Hammarsten, Z. f. physiol. Chemie **24**, 323 (1898).

»Scymnole« zerfallen. Letztere sind Substanzen von anscheinend alkoholischem Charakter, welche durch ihre Fähigkeit, die *Pettenkofersche* Reaktion zu geben, ihre Zugehörigkeit zur Cholsäurereihe verraten, andererseits aber in manchen ihrer Farbenreaktionen auch an das Cholesterin erinnern. *Hammarsten* schreibt dem α-Scymnol die Zusammensetzung $C_{27}H_{46}O_5$, dem β-Scymnol die Formel $C_{22}H_{50}O$ zu, von denen die erstere der Cholesterinformel $C_{27}H_{44}O$ recht nahe steht. Ich erwähne dies ausdrücklich, weil wiederholt auch von anderer Seite her auf die Möglichkeit der Existenz von Beziehungen zwischen den Cholsäurederivaten und dem Cholesterin hingewiesen worden ist[1]). Bemerkenswerterweise enthält die Haifischgalle daneben weder typische Gallensäuren noch Cholesterine.

Atypische Gallensäuren.

Es sind außerdem noch eine große Anzahl atypischer Gallensäuren beschrieben worden; man hat solche aus der Galle des Schweines, des Nilpferdes, der Nagetiere, des Eisbären, des Walrosses, der Seehunde und der Gans dargestellt und, so gut es eben ging, analysiert und charakterisiert[2]). Insbesondere den sorgfältigen Untersuchungen *Hammarstens*[3]) gebührt hier rühmende Erwähnung.

Neben Säuren mit 24 Kohlenstoffen finden sich solche mit 27, aber auch solche mit nur 22, 18 und 19 Kohlenstoffatomen, und immer wieder treten Glykokoll und Taurin als typische Paarungsprodukte auf.

Darstellung der Cholsäure.

Als Paradigma der Gallensäuren muß uns die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ gelten, welche am bequemsten zugänglich ist und daher das Ausgangsmaterial für die Mehrzahl der einschlägigen Untersuchungen bildet. Es mag mir daher gestattet sein, über das ihrer Darstellung zugrunde liegende Prinzip einige Worte zu sagen. Dieselbe beruht darauf, daß ein größeres Gallenquantum mit starker Lauge anhaltend gekocht wird, um eine vollständige Spaltung der gepaarten Gallensäuren in ihre Komponenten zu erzielen. Säuert man sodann mit Salzsäure an, so

1) A. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2558 (1909).

2) **Literatur**: F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 832 (1909).

3) O. Hammarsten, Z. f. physiol. Chemie **61**, 454 (1909); **68**, 110 (1910); **74**, 123 (1911) und frühere Untersuchungen.

fällt die rohe Cholsäure in Form zäher Klumpen aus, die leicht abgetrennt werden können. Die Reindarstellung der Cholsäure beruht nun auf ihrer Eigenschaft, sich beim Verreiben mit Alkohol zu einem schön kristallisierenden, ein Molekül Kristallalkohol enthaltenden Produkte zu vereinigen, das durch weiteres Umkristallisieren leicht rein erhalten werden kann. Zuweilen stößt man aber bei der Darstellung auf erhebliche Schwierigkeiten, namentlich, wenn man dieselbe in den Sommermonaten vornimmt, insofern sich die Rohsäure einer Umwandlung in das kristallisierte Alkoholat beim Verreiben mit Alkohol unzugänglich erweist. Es war daher für die Gewinnung der Cholsäure eine Beobachtung von *Pregl*[1]) von besonderer Wichtigkeit, der gefunden hatte, daß man die Rohsäure kristallisierbar machen kann, wenn man durch Fällung ihrer Lösung mit Bariumchlorid kristallisationshemmende Beimengungen entfernt. Einen weiteren methodischen Fortschritt bedeutet der Vorgang von *Langheld*[2]). Wird nämlich eine alkoholische Lösung der Rohsäure mit Natronlauge anhaltend erwärmt, so scheidet sich das cholsaure Natron, wenn die Versuchsbedingungen zweckmäßig gewählt werden, in Form von Kristallnadeln ab und es gelingt dann ohne weiteres, die aus dem Natriumsalz freigemachte Cholsäure aus Alkohol kristallisiert zu erhalten.

Pregl[3]) geht neuerdings zur Isolierung der Cholsäure derart vor, daß er nach Zerkochen der Galle mit Natronlauge zunächst mit Äther ausschüttelt und Fettsäuren u. dgl. dadurch von vornherein entfernt. Er erzielt so durch Fällung mit Eisessig und Salzsäure die Abscheidung eines direkt kristallisationsfähigen Säuregemenges, welches aus Cholsäure, Choleinsäure und Desoxycholsäure besteht. Durch Alkoholbehandlung sowie durch Einfügung des *Langheldschen* Verfahrens gelingt es so, die Cholsäure auch aus »Sommergalle«, deren Verarbeitung sonst besondere Schwierigkeiten darbietet, leicht zu isolieren.

Die Reingewinnung der Cholsäure wird durch den Umstand erschwert, daß in der verseiften Galle als normale und wie man

1) F. Pregl, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **111**, IIb, Oktober 1902.

2) K. Langheld, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 380 (1908).

3) F. Pregl und H. Buchtala, Z. f. physiol. Chemie **74**, 198 (1911).

jetzt wohl annehmen darf, präformierte Begleiter derselben zwei andere Säuren auftreten: Die Choleinsäure *Latschinoffs* und die Desoxycholsäure[1]) von *Mylius*. Man hat dieselben irrtümlicherweise für identisch gehalten. Tatsächlich handelt es sich aber um isomere Verbindungen, denen beiden die Formel $C_{24}H_{40}O_4$ zukommt. Sie unterscheiden sich von der Cholsäure, mit der sie von *Pregl*[2]) unter der Bezeichnung der »drei spezifischen Gallensäuren« zusammengefaßt werden, durch einen Mindergehalt an Sauerstoff. Ihre Abtrennung von der Cholsäure basiert auf der Schwerlöslichkeit ihrer Barytsalze.

Im Gegensatze zu den beiden genannten Säuren ist die Existenz der »Fellinsäure« von *Schotten* recht zweifelhaft geworden.

Wir wenden uns nunmehr einer näheren Betrachtung der Cholsäure zu und vergegenwärtigen uns zunächst, daß ihre Bruttoformel soweit aufgelöst worden ist, um die Gegenwart zweier primärer und einer sekundären Alkoholgruppe, sowie eines Karboxyls darin sicherzustellen:

$$C_{24}H_{40}O_5 = C_{20}H_{31}\begin{cases}CH.OH\\CH_2.OH\\CH_2.OH\\COOH\end{cases}$$

Synthese gepaarter Cholsäuren.

Das Karboxyl vermittelt bei den natürlich vorkommenden gepaarten Säuren die Verbindung mit dem Taurin und Glykokoll. Es ist auch *Bondi* und *Müller*[3]) gelungen, künstlich die Paarung der Cholsäure mit diesen Substanzen zu bewerkstelligen und Produkte zu erhalten, die mit den natürlich vorkommenden Gallensäuren vollkommen übereinstimmten. Der dabei eingeschlagene Weg führte nach dem bekannten Schema von *Curtius* von der Cholsäure zu ihrem Ester, von diesem durch Einwirkung von Hydrazinhydrat zum Hydrazid und von diesem schließlich durch salpetrige Säure zum Säureazid.

$$R.COOH \longrightarrow R.COOC_2H_5 \longrightarrow R.CO.NH.NH_2 \longrightarrow R.CO.N_3.$$

Es wurde so aus der Cholsäure $C_{23}H_{39}O_3.COOH$ ihr Azid $C_{23}H_{39}O_3.CON_3$ erhalten, und dieses setzt sich in alkalischer

1) F. Pregl, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **111**, IIb (1902).

2) F. Pregl, Z. f. physiol. Chemie **65**, 158 (1910). Vgl. K. Langheld, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 378 (1908).

3) S. Bondi und E. Müller, Z. f. physiol. Chemie **47**, 499 (1906).

Lösung mit Glykokoll oder Taurin zu glyko- bzw. taurocholsaurem Alkali unter Abspaltung von Stickstoffalkali um.

Andererseits hat *Curtius*[1]) aus dem Cholalazid durch Kochen mit Alkohol das entsprechende Urethan und aus diesem durch Hydrolyse das Amin erhalten, **Cholamin.**

$$\underset{\text{Azid}}{C_{23}H_{39}O_3.CON_3} \text{ —— } \underset{\text{Urethan}}{C_{23}H_{39}O_3.NH.COOC_2H_5} \text{ —— } \underset{\text{Amin}}{C_{23}H_{39}O_3.NH_2}$$

und er schließt aus dem Umstande, daß dieses Amin, nicht aber ein Aldehyd einer um einen Kohlenstoff ärmeren Säure entstanden ist, daß das Karboxyl der Cholsäure nicht mit der Gruppe CH.OH unmittelbar verbunden sei, vielmehr am Hauptkerne ohne benachbarte sekundäre Alkoholgruppe aufsitzt.

Da es im allgemeinen gelingt, Alkoholgruppen bei entsprechend energischem Vorgange zu reduzieren, lag es nahe, dies auch bei der Cholsäure zu versuchen. Es gelang auch in der Tat, durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor von der Cholsäure $C_{20}H_{31}\begin{cases}CH.OH\\CH_2.OH\\CH_2.OH\\COOH\end{cases}$ zu der Verbindung $C_{20}H_{31}\begin{cases}CH_2\\CH_2\\CH_2\\COOH\end{cases}$ beziehungsweise zum Anhydrid derselben zu gelangen. Dieselbe ist als »Cholylsäure« bezeichnet worden[2]). **Reduktion der Cholsäure.**

Der aussichtsvollste Weg zum Abbaue der Cholsäure war zweifellos der Weg der Oxydation, und ich will nun versuchen, die in dieser Richtung vorliegenden Angaben übersichtlich zu gruppieren.

Zunächst begegnen wir hier der Dehydrocholsäure *Hammarstens*[3]), welche durch Oxydation der Cholsäure mit Chromsäure in essigsaurer Lösung erhalten worden ist. Die Formel derselben lautet $C_{24}H_{34}O_5$; dieselbe unterscheidet sich durch das Fehlen von sechs Wasserstoffatomen von der Formel der Cholsäure und wird so gedeutet, daß die Alkoholgruppen der letzteren durch Oxydation in Aldehyd- bzw. Ketongruppen übergegangen sind: **Dehydrocholsäure.**

$$\underset{\text{Cholsäure}}{C_{20}H_{31}\begin{cases}CH.OH\\CH_2.OH\\CH_2.OH\\COOH\end{cases}} \text{ - - - - } \rightarrow \underset{\text{Dehydrocholsäure}}{C_{20}H_{31}\begin{cases}CO\\COH\\COH\\COOH\end{cases}}$$

1) Th. Curtius, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1389 (1906).

2) Senkowski, Monatsh. f. Chemie **19**, 15 (1898). F. Pregl, Pflügers Arch. **71**, 303 (1898).

3) O. Hammarsten, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 71 (1881).

Dehydrocholon.

Als ein in anderer Richtung verlaufender Oxydationsvorgang ist dagegen die Bildung des Dehydrocholons von *Pregl*[1]) zu deuten. Diese Substanz entsteht, wenn Cholsäure, in Eisessig gelöst, der Einwirkung heißer konzentrierter Schwefelsäure unterworfen wird. Der sich dabei abspielende oxydative Vorgang gibt sich durch das Entweichen von schwefeliger Säure zu erkennen; beim Eingießen in Wasser fällt ein amorpher Körper aus, dessen Lösungen durch eine äußerst intensive grüne Fluoreszenz ausgezeichnet sind und dessen Zusammensetzung der Formel $C_{24}H_{28}O$ entspricht. Er enthält also um 12 Wasserstoffatome weniger als die Cholsäure. Die Bestimmung der Molekularrefraktion und der Dispersion dieser Substanz, sowie die Beobachtung, daß dieselbe, im Gegensatz zu der nicht nitrierbaren Cholsäure, direkt Nitrogruppen aufnimmt, hat *Pregl* zuerst zu der Annahme geführt, daß die Cholsäure zu der Reihe der hydrierten, karbozyklischen Verbindungen gehört und daß bei der Einwirkung der Schwefelsäure eine Dehydrierung und Umwandlung einfacher Bindungen in doppelte, benzolartige, erfolgt.

Biliansäure.

Wird die Cholsäure der Einwirkung von Permanganat in alkalischer Lösung bei niederer Temperatur unterworfen, so gelangt man zu der Biliansäure von *Clève*, oder richtiger gesagt, zu einem Gemenge zweier isomerer Säuren, der Biliansäure und Isobiliansäure, die durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Barytsalze getrennt werden können. Die Formel der Biliansäure $C_{24}H_{34}O_8$ ist soweit aufgelöst worden, daß man die Gegenwart von zwei Ketongruppen und von drei Karboxylen darin erkannt hat:

$$C_{24}H_{34}O_8 = C_{19}H_{31}\begin{cases}CO\\CO\\COOH\\COOH\\COOH\end{cases}$$

Der für die Cholsäure charakteristische Komplex von 24 Kohlenstoffatomen ist demnach in der Biliansäure noch erhalten. Wie außerordentlich stark das Gefüge dieses Atomverbandes ist, geht aus Untersuchungen hervor, die ich kürzlich gemeinsam mit *Jerusalem*[2]) ausgeführt habe. Wir hofften dieses komplizierte

1) F. Pregl, Z. f. physiol. Chemie **45**, 166 (1905).
2) O. v. Fürth und E. Jerusalem, Biochem. Z. **20**, 375 (1909).

Ringsystem (— denn um ein solches handelt es sich —) sprengen und so einen tiefgehenden Abbau des Cholsäuremoleküles bewerkstelligen zu können, indem wir Biliansäure der Einwirkung der Kalischmelze unterwarfen. Dabei konnte allerdings nur ein kleiner Bruchteil der angewandten Substanzmenge in kristallisierter Form wiedergefunden werden und wir waren recht überrascht, als die nähere Untersuchung ergab, daß es sich allem Anscheine nach um eine neue isomere Modifikation der Biliansäure handelt. Die Analysen der von dieser letzteren, sowie von der Isobiliansäure zweifellos verschiedenen Substanz stimmten wiederum am besten auf die Formel $C_{24}H_{34}O_8$.

Zu einem weiteren Abbaue führt die Einwirkung heißer alkalischer Permanganatlösung. Man gelangt so von der Biliansäure zu der Ciliansäure *Lasser-Cohns*. Die Formel derselben ist von *Pregl*[1]) nunmehr sichergestellt worden; dieselbe lautet $C_{20}H_{28}O_8$. Auch die Natur der darin enthaltenen Sauerstoffatome ist soweit aufgeklärt, daß wir wissen, es handle sich um eine dreibasische Säure, die überdies zwei Ketongruppen enthält: Ciliansäure.

$$C_{20}H_{28}O_8 = C_{15}H_{25}\begin{cases}CO\\CO\\COOH,\\COOH\\COOH\end{cases}$$

Zwar ist zu bemerken, daß die gewöhnlichen Ketonreaktionen in diesem Falle versagen; doch können die beiden extrakarboxylen O-Atome nach der Gewinnungsweise und den Eigenschaften der Ciliansäure wohl nur Karbonylgruppen angehören.

In analoger Weise wie die Cholsäure zu Biliansäure bzw. Isobiliansäure oxydiert wird, liefert die vorerwähnte um ein O ärmere Choleinsäure zwei analoge, jedoch um ein O ärmere Oxydationsprodukte von der Zusammensetzung $C_{24}H_{34}O_7$; es sind dies die Cholansäure *Tappeiners* und die Isocholansäure *Latschinoffs*.

Noch einige Schritte weiter führt der oxydative Abbau der Cholsäure durch Einwirkung von Salpetersäure.

So gelangte *Letsche*[2]) in Tübingen durch Oxydation von

1) F. Pregl, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **111**, IIb, Oktober 1902.

2) K. Letsche, Z. f. physiol. Chemie **61**, 215 (1909).

Cholsäure mit einem Salpeterschwefelsäuregemisch in recht befriedigender, etwa einem Viertel des Ausgangsmateriales entsprechender Ausbeute zu einer wohldefinierten, gutkristallisierenden, fünfbasischen Säure $C_{19}H_{28}O_{10} = C_{14}H_{23}\begin{cases}COOH\\COOH\\COOH\\COOH\\COOH\end{cases}$

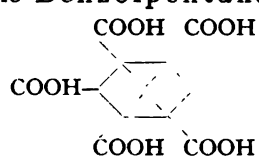
Choloidansäure.

Noch eine Stufe tiefer steht die Choloidansäure. Schon die älteren Untersucher der Gallensäuren (wie *Rettenbacher*, *Clève* und *Latschinoff*) berichten über ein bei Oxydation derselben mit Salpetersäure auftretendes schön kristallisierendes Produkt, das als Choloidansäure oder Cholekampfersäure bezeichnet worden ist. Später hatte *Panzer*[1]) (der ihm die Formel $C_{14}H_{22}O_6$ zuschrieb) dasselbe wieder in Händen. Demgegenüber hat aber *Pregl*[2]) ganz kürzlich gezeigt, daß die Choloidansäure stets auftritt, wenn eine der drei »spezifischen«, der normalen Galle eigentümlichen Gallensäuren (nämlich Cholsäure, Choleinsäure oder Desoxycholsäure) mit Salpetersäure unter geeigneten Bedingungen oxydiert wird und daß dieselbe eine vierbasische Säure von der Zusammensetzung $C_{18}H_{28}O_8$ ist. Damit war auch gleichzeitig der Nachweis geliefert, daß die drei spezifischen Gallensäuren in bezug auf die Anordnung von 18 C-Atomen ihres Moleküls miteinander identisch sein müssen.

Wir gehen nunmehr zur Betrachtung der kleinsten Bruchstücke über, welche bei der Zertrümmerung des Cholsäuremoleküls auftreten.

Rhizocholsäure.

Da ist zunächst die Benzolpentakarbonsäure



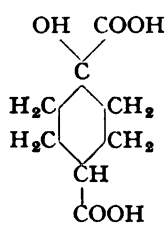
zu erwähnen. *Hugo Schrötter*[3]) in Graz hat gemeinsam mit seinen Mitarbeitern vor einigen Jahren die Beobachtung gemacht, daß eine Säure, die er als Rhizocholsäure bezeichnete,

1) J. Panzer, Z. f. physiol. Chemie **48**, 181 (1906).
2) F. Pregl, Z. f. physiol. Chemie **65**, 160 (1910).
3) H. Schrötter, Weitzenböck, Witt, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **117**, 1 (1908).

durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei Gegenwart von metallischem Quecksilber (also ähnlich wie es bei dem Aufschließungsverfahren des Kjedahlprozesses geschieht) und nachfolgende Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure aus Cholsäure erhalten wird. Da er dieselbe Säure durch analoge Behandlung auch aus Cholesterin, Terpentin und Kampfer erhielt, nahm er an, daß zwischen den genannten Substanzen ein genetischer Zusammenhang besteht und daß sowohl der Cholsäure als dem Cholesterin eine terpenartige Struktur zugrunde liegt. Später ist aber *Schrötter* darauf aufmerksam geworden, daß seine Rhizocholsäure mit der Benzolpentakarbonsäure identisch ist, welche seinerzeit von *Friedel* und *Craft* durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Kohle erhalten worden war, also bei der Verkohlung der verschiedensten organischen Substanzen auftreten kann. *Schrötter* hat daraufhin alle konstitutiven Schlußfolgerungen, die er auf der Rhizocholsäure aufgebaut hatte, zurückgezogen. Nun ist aber *Pregl* kürzlich wieder auf diese Säure zurückgekommen und hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Benzolpentakarbonsäure bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Cholsäure und Cholesterin in etwa zehnmal größerer Ausbeute gewonnen wird, wie z. B. aus Kampfer und Terpentinöl, also dennoch vielleicht einer präformierten Konfiguration ihre Entstehung verdankt.

Vorhandensein hydrierter Benzolkerne.

Ich habe nunmehr einiger Produkte zu gedenken, welche *Panzer*[1]) durch energische Oxydation von Cholsäure mit Salpetersäure erhalten hat. Neben der vorerwähnten Choloidansäure und der Benzolpentakarbonsäure fanden sich Derivate eines vollkommen hydrierten Benzolkernes, und zwar ein hellgelbes Harz, das als Oxyhexahydrophthalsäure



1) Th. Panzer, Z. f. physiol. Chemie **60**, 376 (1909).

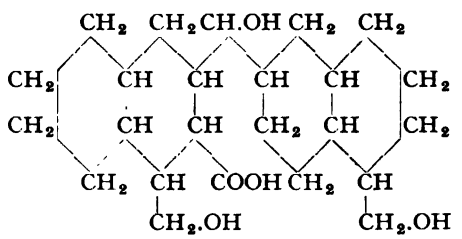
aufgefaßt wurde. Daneben vermochte *Panzer* noch eine Reihe von Substanzen zu isolieren, die möglicherweise als Bruchstücke eines hydrierten zyklischen Systems aufgefaßt werden können, so die α-Methylglutarsäure $CH_3-CH(-CH_2-CH_2-COOH)-COOH$, die Glutarsäure $CH_2(-CH_2-COOH)_2$, die Bernsteinsäure $(CH_2-COOH)_2$ und die vollkommen uncharakteristische Oxalsäure.

Panzers Hypothese.

Der Grundkohlenwasserstoff der Cholsäure

$$C_{24}H_{40}O_5 = C_{20}H_{31}(CH.OH, CH_2.OH, CH_2.OH, COOH) \longrightarrow C_{20}H_{31}(CH_2, CH_3, CH_3, CH_3) = C_{24}H_{42}$$

weist gegenüber der gesättigten aliphatischen Verbindung mit der gleichen Kohlenstoffzahl $C_{24}H_{50}$ einen Mindergehalt von acht H-Atomen auf. Unter der Voraussetzung, daß nun gar keine doppelten Bindungen vorhanden seien und dieses Minus an H ausschließlich auf Rechnung von Ringschlüssen komme, müßte man annehmen, daß in der Cholsäure vier vollkommen hydrierte Ringe enthalten sind. *Panzer* hat eine Annahme dieser Art durch das hypothetische Schema



angedeutet.

Diese Formel steht jedoch im Widerspruche mit einem Befunde von *Langheld*[1]) aus dem Laboratorium von *Harries*. Dieser erhielt durch Behandlung von in Chloroform aufgeschwemmter Cholsäure mit Ozon ein Ozonid von der Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_9$. Da die Cholsäure Brom nicht zu addieren vermag, beweist diese Ozonidbildung das Vorhandensein einer ver-

1) K. Langheld, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 1023 (1908).

steckten Doppelbindung. Daraus folgt nun aber, daß die Cholsäureformel nicht Raum für vier Ringsysteme, sondern nur für drei Ringsysteme bietet.

Davon ausgehend ist nun *Pregl*[1]) zu folgender Überlegung gelangt:

Pregls Hypothese.

Der Grundkohlenwasserstoff der Biliansäure

$$C_{19}H_{31}\begin{cases}CO\\CO\\COOH\\COOH\\COOH\end{cases} \text{ ist } C_{19}H_{21}\begin{cases}CH_2\\CH_2\\CH_3\\CH_3\\CH_3\end{cases} = C_{24}H_{44}$$

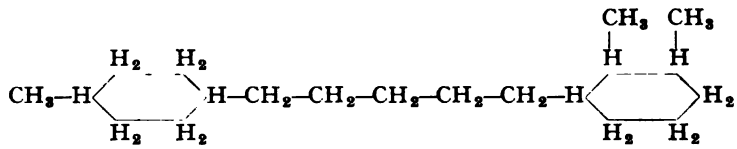
und dieser unterscheidet sich von dem aliphatischen gesättigten Kohlenwasserstoffe mit 24 C-Atomen $C_{24}H_{50}$ durch einen Mindergehalt von 6 H-Atomen. *Pregl* meint nun, diese Differenz von 6 H-Atomen könne nicht durch die Annahme doppelter Bindungen erklärt werden, da die Biliansäure durch ziemlich energische Oxydation von Cholsäure mit Permanganat erhalten wird, sondern nur durch die Annahme dreier total hydrierter Ringsysteme.

Durch weitere energische Oxydation geht die Biliansäure in Ciliansäure $C_{20}H_{28}O_8 = C_{15}H_{25}\begin{cases}CO\\CO\\COOH\\COOH\\COOH\end{cases}$ über. Der Grundkohlenwasserstoff derselben ist $C_{15}H_{25}\begin{cases}CH_2\\CH_2\\CH_3\\CH_3\\CH_3\end{cases} = C_{20}H_{38}$. Dieselbe weist gegenüber dem gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff $C_{20}H_{42}$ einen Mindergehalt von 4 H auf. Da nun die Ciliansäure gegen die verschiedensten Oxydationsmittel außerordentlich widerstandsfähig ist, so ist nach *Pregls* Meinung die ungezwungenste Annahme für die Konfiguration ihres Moleküls diejenige zweier total hydrierter Hexahydrobenzolringe, die durch eine einzige unverzweigte, gesättigte, aliphatische Kette mit einander verbunden sind und welche außer den drei Karboxylen keine Seitenketten tragen.

Für den Grundkohlenwasserstoff der Ciliansäure $C_{20}H_{33}$

1) F. Pregl, Z. f. physiol. Chemie **65**, 167 (1910).

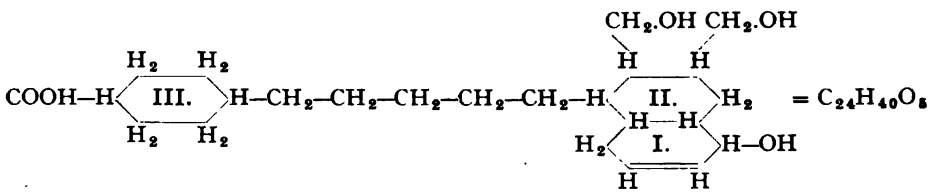
würde sich dann folgendes Formelbild ergeben (wo die Stellung der CH_3-Gruppen ganz willkürlich gewählt ist):

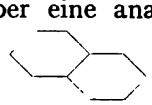


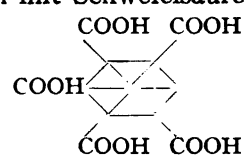
Pregl geht nun einen Schritt weiter und argumentiert folgendermaßen:

Die Bildung von Ciliansäure aus Biliansäure bzw. Cholsäure erfolgt unter dem Verluste von 4 C-Atomen, wobei aus einem Körper mit drei hydrierten Ringsystemen ein solcher mit nur zwei Ringsystemen hervorgeht. Der Verlust von 4 C-Atomen ist also mit der Sprengung des dritten Ringes gleichbedeutend.

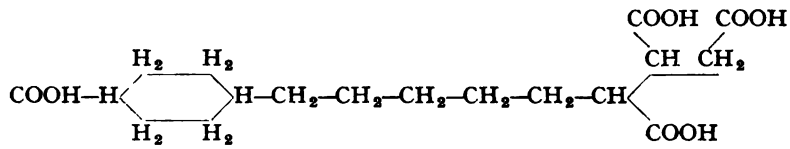
Pregl stellt nun die Hypothese auf, daß der Cholsäure folgende Konstitution zukommt (wo die Stellung der Substituenten und der doppelten Bindung ganz willkürlich gewählt ist):

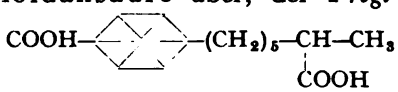


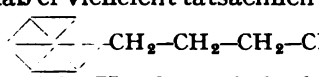
oder aber eine analoge Formel, in welcher der Doppelkern die Gestalt  besitzt.

Dabei wäre der Ring III derjenige, welcher bei der Oxydation die hydrierte Oxyphthalsäure *Panzers* liefert, daher ihn *Pregl* als den »*Panzerschen* Ring« bezeichnet. Der Ring I ist am labilsten und wird bei der Oxydation zu Ciliansäure gesprengt. Der Ring II endlich mit den daran hängenden, zu Karboxylen oxydierten Seitenketten, mit den Resten der Zwischenkette und des Ringes I soll bei der Oxydation mit Schwefelsäure nach *Schrötter* als Benzolpentakarbonsäure  zum Vorscheine kommen.

Auch die Choloidansäure oder Cholekampfersäure soll sich nach *Pregl* leidlich diesem Schema einfügen. Derselben entspricht die Formel $C_{18}H_{28}O_8 = C_{14}H_{24}\begin{cases}COOH\\COOH\\COOH\\COOH\end{cases}$. Ihr Grundkohlenwasserstoff ist demnach $C_{18}H_{36}$, der sich vom Grenzkohlenwasserstoff $C_{18}H_{38}$ nur durch eine Differenz von 2 H unterscheidet. Das bedeutet soviel, als daß die Choloidansäure nur einen vollkommen hydrierten Ring enthält. Hier ist also auch der Ring II bereits gesprengt worden, und nur der *Panzersche* Ring ist übrig geblieben:



Beim Schmelzen zersetzt sich die Choloidansäure und geht dabei in Brenzcholoidansäure über, der *Pregl* die hypothetische Konstitution  zuschreibt.

Durch Natronkalkdestillation der Cholekampfersäure erhielt *Panzer*[1]) einen Kohlenwasserstoff, dem er die Formel $C_{11}H_{16}$ beilegt. *Pregl* vermutet aber, daß er vielleicht tatsächlich den Kohlenwasserstoff $C_{13}H_{20}$, nämlich  , also Normalheptylbenzol in Händen gehabt habe.

Anschließend möchte ich Ihnen nun über den Abbau der Cholsäure durch trockene Destillation kurz berichten.

Ich hatte, wie bereits erwähnt, gemeinsam mit *Jerusalem* festgestellt, daß der Atomverband der Cholsäure und auch noch derjenige der Biliansäure ein so festes Gefüge besitzt, daß derselbe selbst einem so mächtigen Eingriffe, wie es die Kalischmelze ist, Widerstand zu leisten vermag.

Beobachtungen über die trockene Destillation der Cholsäure.

Diese Erkenntnis brachte mich auf den Gedanken, daß eine genauere Untersuchung der bei der trockenen Destillation der Cholsäure und ihrer Derivate auftretenden Produkte dem Studium ihrer Konstitution vielleicht zustatten kommen könnte.

1) l. c.

Einige Vorversuche über diesen Gegenstand lagen bereits vor.

Schon vor mehr als 30 Jahren hatte *Destrem*[1]) im Laboratorium *Schützenbergers* die Beobachtung gemacht, daß bei der Zinkstaubdestillation der Cholsäure ein Kohlenwasserstoff auftritt, dem er die Formel $C_{24}H_{32}$ zuschrieb.

Später wurde dieses Destillationsprodukt von *Schotten*[2]) untersucht. Dieser stellte fest, daß man bei trockener Destillation der Cholsäure ein zähflüssiges, gelbes oder gelbbraunes, grün fluoreszierendes Öl bekommt, das keinen konstanten Siedepunkt zeigt. Auf Grund seiner Analysen behauptete nun *Schotten*, es handle sich nicht um einen Kohlenwasserstoff, sondern vielmehr um ein Anhydrid der Cholsäure, welches nach der Gleichung $2C_{24}H_{40}O_5 - 7H_2O = C_{48}H_{66}O_3$ aus der Cholsäure entstanden sein sollte.

Schließlich hat noch *Pregl*[3]) die Destillationsprodukte der Cholsäure in der Hand gehabt und festgestellt, daß sich dieselben durch Wasserdampfdestillation in einen flüchtigen und einen nichtflüchtigen Anteil zerlegen lassen. Er beobachtete, daß die Substanz mit Salpetersäure unter Bildung eines gelben Nitrokörpers und mit Brom unter Entbindung von Bromwasserstoffsäure reagiert. Analysen hat *Pregl* nicht vorgenommen. So war es denn, als ich gemeinsam mit *E. Lenk*[4]) an eine genauere Untersuchung der Destillationsprodukte der Cholsäure heranging, nicht einmal klargestellt, ob es sich um einen Kohlenwasserstoff oder um eine sauerstoffhaltige Verbindung handelt.

Wir gingen einerseits von der Cholsäure, anderseits von der Biliansäure aus und sahen bei der trockenen Destillation beider anscheinend identische Produkte zum Vorscheine kommen und zwar einerseits solche von öliger, andererseits solche von wachsartiger Beschaffenheit. Ganz im Beginne der Destillation wurde von uns nämlich stets das Auftreten eines wachsartigen Produktes in den Vorlagen bemerkt, das früheren Beobachtungen ganz entgangen war. Dasselbe trat in den späteren Stadien der Destillation nicht mehr auf und konnte unschwer von der Hauptmenge der öligen Destillationsprodukte abgetrennt werden.

1) Destrem, Compt. Rend. **87**, 880 (1878).
2) Schotten, Z. f. physiol. Chemie **10**, 197 (1886).
3) F. Pregl, Pflügers Arch. **71**, 307 (1898).
4) O. v. Fürth und E. Lenk, Biochem. Z. **26**, 406 (1910).

Die Menge des öligen Destillationsproduktes war eine beträchtliche. Die Ausbeute an Rohöl betrug stets mindestens ein Drittel, unter Umständen jedoch auch mehr als die Hälfte des Ausgangsmateriales.

Ein aus dem Rohöle durch Wasserdampfdestillation isolierbarer flüchtiger Anteil erwies sich uns als ein Kohlenwasserstoff, der außerordentlich leicht verharzt und auch bei sehr niedrigem Drucke nicht unzersetzt destilliert werden kann. Unsere Molekulargewichtsbestimmungen und Analysen belehrten uns darüber, daß die *Destremsche* Formel $C_{24}H_{32}$ unrichtig ist, daß es sich vielmehr um einen Verband von 12—17 Kohlenstoffatomen handelt.

Qualitative Versuche über die Aufnahme von Brom und von Jod ergaben, daß in einem Moleküle unseres Kohlenwasserstoffes ein Atom Halogen substituiert wird. Daraus geht hervor, daß der Kohlenwasserstoff keinesfalls aliphatische ungesättigte Bindungen enthält. Sonst wären ja einem Moleküle entsprechend mindestens zwei Atome Halogen addiert worden. Offenbar handelt es sich nicht um eine Addition nach dem Typus

$$\begin{matrix} | \\ -C \\ \| \\ -C \\ | \end{matrix} + Br_2 = \begin{matrix} | \\ -CBr \\ | \\ -CBr \\ | \end{matrix},$$

sondern um eine Substitution an einem zyklischen Kerne nach dem Schema $RH + Br_2 = R.Br + HBr$.

Da sich demnach durch direkte Halogenaddition in unseren Produkten keine doppelten Bindungen nachweisen ließen, haben wir den Versuch gemacht, die An- oder Abwesenheit »maskierter« doppelter Bindungen durch Bestimmung der Molekularrefraktion sicherzustellen.

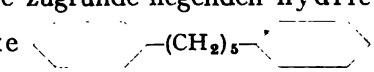
Bekanntlich ist die Molekularrefraktion, ermittelt nach der Formel von *Lorenz* und *Lorentz*,

$$MR = \frac{n^2-2}{n^2+1} \cdot \frac{M}{d},$$

wo M das Molekulargewicht,
R die spezifische Refraktion,
n den Brechungsindex,
d die Dichte

bedeutet, eine additive Eigenschaft, die sich aus der Summe der Atomrefraktionen berechnen läßt und durch die Gegenwart doppelter Bindungen in erheblicher Weise beeinflußt wird, derart,

daß die Größe der Molekularrefraktion einen Rückschluß auf die Anzahl der im Moleküle enthaltenen doppelten Bindungen gestattet. Wir haben nun eine Anzahl verschiedener Präparate unserer flüchtigen Öle mit Hilfe eines *Abbeschen* Refraktometers untersucht und gut miteinander übereinstimmende Resultate erhalten. Dieselben führen (unabhängig davon, welche der in Betracht kommenden Formeln man der Berechnung zugrunde legt) zu der Annahme der Existenz dreier doppelter Bindungen im Moleküle unseres Kohlenwasserstoffes.

Die neben der Hauptmenge des Öles nur in geringen Mengen auftretenden wachsartigen Destillationsprodukte erwiesen sich zu unserer Überraschung als sauerstoffhaltige Substanzen, deren Zusammensetzung den Formeln $C_{17}H_{28}O_2$ oder $C_{17}H_{24}O_2$ oder analogen Ausdrücken mit 16 oder 18 Kohlenstoffen entsprechen dürfte. Anscheinend handelt es sich dabei um labile, nur während der ersten Stadien der Destillation auftretende Vorstufen unseres Kohlenwasserstoffes. Da derselbe, wie wir zeigen konnten, auch aus der Ciliansäure bei der trockenen Destillation entsteht, diese aber als ein Körper mit nur zwei hydrierten Ringsystemen gedeutet wird, könnten unsere Befunde ganz wohl mit der *Preglschen* Hypothese in Einklang gebracht werden. Sollte sich die letztere bestätigen, so würde sich das Verhalten des Kohlenwasserstoffes wohl am ungezwungensten durch die Annahme deuten lassen, daß demselben die Formel $C_{17}H_{24}$ oder $C_{17}H_{22}$ zukomme und daß er sich aus dem der Ciliansäure zugrunde liegenden hydrierten Diphenylpentankomplexe  durch partielle Dehydrierung bzw. durch sekundäre Bildung eines Drei- oder Vierringsystems ableite. Wir sind gegenwärtig damit beschäftigt, diese Annahme durch weiteren oxydativen Abbau unseres Kohlenwasserstoffes zu prüfen.

Soviel also über die rein chemische Seite der Frage!

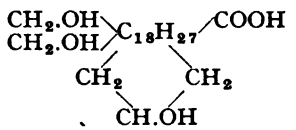
Abhängigkeit d. Cholsäureausscheidung von der Nahrungsaufnahme.

Sie sehen, daß wir von einem Abschlusse dieser Probleme wohl noch ziemlich weit entfernt sind. Auch über Ursprung und Entstehung der Gallensäuren wissen wir wenig Positives. Der Einfluß der Zusammensetzung der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren ist vor einigen Jahren von *Good-*

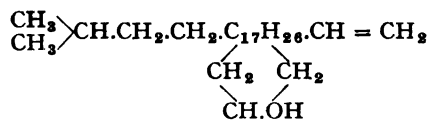
mann[1]) im Laboratorium *Hofmeisters* neuerlich untersucht worden. Es ergab sich, daß die Gallensekretion bei einem Fistelhunde durch eiweißreiche Kost stärker angeregt wird als durch Hundekuchen. Am stärksten war jedoch die durch direkte Cholsäurezufuhr bewirkte Steigerung. Weder Verfütterung cholesterinreicher Nahrung (Kalbshirn) noch direkte Einführung von Cholesterin in das Blut hatte einen sehr merklichen Einfluß und es erscheint wenig wahrscheinlich, daß die Cholsäure etwa aus dem im Blute zirkulierenden Cholesterin stammt; ebensowenig gelang es, die Cholesterinausscheidung in der Galle durch Cholsäurezufuhr zu steigern; man hat daher vom physiologischen Standpunkte aus vorderhand keinen Grund, die Cholsäure etwa als Vorstufe des Cholesterins anzusehen.

Cholesterin.

Chemischerseits ist von jeher nach einem Zusammenhange zwischen Cholsäure und Cholesterin gefahndet worden, und vor nicht langer Zeit hat *Windaus*[2]) auf eine Analogie zwischen den Formeln des Cholesterins und der Cholsäure hingewiesen:



Cholsäure



Cholesterin.

Es wird Ihnen daher vielleicht nicht unwillkommen sein, wenn ich hier eine kurze Erörterung der Konstitutionsfrage des Cholesterins unmittelbar anschließe und Ihnen die spärlichen Resultate mitteile, zu denen die Forschung nach langer und mühseliger Arbeit auf diesem Gebiete bisher gelangt ist.

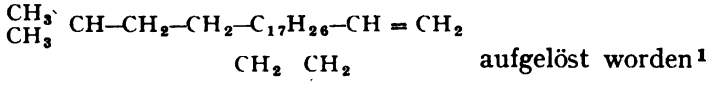
Das Cholesterin, welches aus Gallensteinen oder aus Gehirn leicht in großer Ausbeute gewonnen werden kann, schön kristallisiert und vermöge seiner Eigenschaften (— es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther u. dgl. und haltbar —) sich ohne Schwierigkeiten reinigen läßt, macht zunächst sicherlich den Eindruck einer Substanz, die geeignet ist, dem Chemiker so recht Freude zu bereiten. Daß sich hinter dem gewinnenden Äußern

1) E. H. Goodman (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **9**, 91 (1907), vgl. dort die ältere Literatur.

2) A. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2558 (1908).

bei näherer Bekanntschaft auch minder sympathische Eigenschaften verborgen halten, geht wohl zur Genüge aus dem Umstande hervor, daß, trotzdem sich viele ausgezeichnete Chemiker seit mehr als einem halben Jahrhundert an dieser Substanz abgemüht haben, man heute noch nicht einmal darüber im klaren ist, in welche der chemischen Hauptkategorien dieselbe einzureihen sei.

Dank einer Reihe neuerer vortrefflicher Untersuchungen, unter denen ich namentlich die mit unermüdlicher Konsequenz durchgeführten Arbeiten von *Julius Mauthner* (teilweise gemeinsam mit *Suida*), sowie diejenigen von *Windaus* und *Stein*, *Diels* und *Abderhalden*, *Neuberg*, *Willstädter* hervorheben möchte, ist die Cholesterinformel $C_{27}H_{46}O$ nunmehr zu dem Ausdrucke



aufgelöst worden[1]).

Vinyl- und Alkoholgruppe.

Die Doppelbindung in der endständigen Vinylgruppe ... $CH=CH_2$ befähigt das Cholesterin, Halogen zu binden:

$$R—CH=CH_2+Br_2=R—CHBr—CH_2Br.$$

Ebenso erfolgt auch eine Addition alkoholischer Salzsäure.

Neben dieser offen zutage tretenden Doppelbindung scheint jedoch noch eine maskierte Doppelbindung im Cholesterin enthalten zu sein, welche erst bei Behandlung mit Ozon manifest wird[2]). Durch Reduktion des Cholesterins mit Natrium in Amylalkohol oder durch Einleiten von Wasserstoff in die mit Platinmoor versetzte ätherische Lösung erhält man das Dihydrocholesterin $R—CH_2—CH_3$.

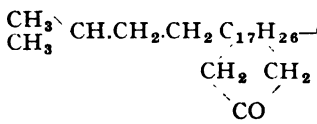
Der sekundären Alkoholgruppe ... CH.OH verdankt das Cholesterin die Fähigkeit, Säureester zu bilden. Namentlich die Ester höherer Fettsäuren (der Palmitin-, Stearin- und

1) **Literatur über chemische Eigenschaften und Konstitution des Cholesterins:** W. Glikin, Handb. d. Biochemie **1**, I, 128—136 (1909). J. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide. S. 20—27. Verl. von Bergmann. Wiesbaden 1911. A. Windaus, »Sterine« in: Biochem. Handlexikon **3**, 268—309 (1911).

2) E. Molinari und P. Feneroli, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2785 (1908).

Ölsäure und anscheinend auch der Elaidinsäure, sowie anderer Säuren) sind physiologisch und pathologisch interessant; sie sind beispielsweise im Wollfette (Lanolin), ferner nach *Hürthle*[1]) im Blutserum enthalten. Auch doppelbrechende Substanzen aus pathologischen Organen gehören hieher. So ist eine kristallisierte, in der »großen weißen« Niere des Menschen auftretende Substanz von *Panzer*[2]) im Laboratorium *Ernst Ludwigs* als Ester des Cholesterins mit einer ungesättigten Fettsäure erkannt worden; auch eine im Xanthomgewebe enthaltene Substanz[3]) ist offenbar hierher zu zählen. Derartige Verbindungen sind übrigens auch in physikalisch-chemischer Hinsicht sehr interessant, insofern sie eine kristallinisch-flüssige Phase zeigen, und *O. Lehmann*[4]) hat nicht unrecht, wenn er sich der Erschließung einer »neuen Welt«, nämlich derjenigen der »flüssigen Kristalle« rühmt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß manches Rätsel aus dem Bereiche des Lebendigen in den noch kaum betretenen Gebieten dieser neuen Welt verborgen schlummert und des Entdeckers harrt.

Die Hydroxylgruppe des Cholesterins ist bei Behandlung mit Phosphorpentachlorid durch Chlor ersetzbar; (R.OH → R.Cl); metallisches Kalium oder Natrium verdrängt daraus ein Wasserstoffatom (R.OH → R.OK). Durch Oxydation der Hydroxylgruppe mit Kupferoxyd entsteht aus Cholesterin das entsprechende Keton, das Cholestenon:



[5]).

Durch Behandlung des Cholesterins mit wasserentziehenden Mitteln resultieren Cholesterylene:

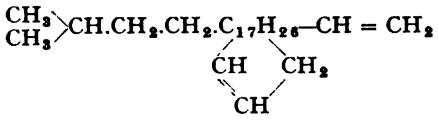
1) C. Hürthle, Z. f. physiol. Chemie **21**, 331 (1895), vgl. dort die ältere Literatur.

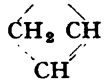
2) Th. Panzer (Med.-chem. Inst. Wien), Z. f. physiol. Chemie **48**, 519 (1906); **54**, 239 (1907), vgl. auch A. Windaus, ibid. **65**, 110 (1910).

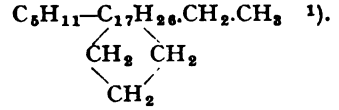
3) J. Pringsheim, Biochem. Z. **15**, 52 (1908).

4) O. Lehmann, Die neue Welt der flüssigen Kristalle. Leipzig, Akademische Verlagsanstalt 1911.

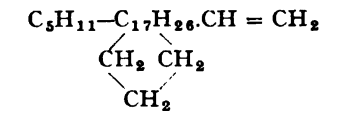
5) O. Diels und E. Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3099 (1904).



bzw. die isomere Verbindung  . Bei der Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Platinschwarz liefern beide das von *Mauthner* dargestellte Cholestan:



Eine um 2 H ärmere Verbindung ist das Cholesten:



Die Kenntnis der verzweigten Seitenkette des Cholesterins $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH{-}CH_2{-}CH_2{-}\ldots.$ ist auf den von *Windaus*[2]) erbrachten Nachweis basiert, daß bei Oxydation des Cholesterins mit heißer rauchender Salpetersäure neben Bernsteinsäure Dinitroisopropan $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}NO_2\\NO_2\end{matrix}$ auftritt.

Oxydativer Abbau des Cholesterins.

Ein besonderes Interesse bieten die Versuche zum oxydativen Abbau des Cholesterins. Die am tiefsten stehenden Abbauprodukte scheinen drei wasserlösliche amorphe Säuren zu sein, die von *Mauthner* und *Suida* durch Oxydation mit Salpetersäure oder mit Kaliumpermanganat erhalten worden sind und deren Isolierung auf der Eigenschaft ihrer Kalksalze beruht, in der Hitze aus ihrer wässerigen Lösung auszufallen, um sich beim Erkalten wieder zu lösen. Diese vierbasischen Säuren, denen die Formeln $C_{12}H_{16}O_8$, $C_{13}H_{18}O_8$ und $C_{14}H_{20}O_9$ zugeschrieben werden, zeigen das Gemeinsame, daß sie als Karboxylderivate von Kohlenwasserstoffen der Formel CnH_{2n} aufzufassen sind, was

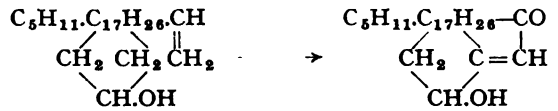
---

1) L. Tschugueff und W. Fomin, Ann. d. Chem. **375**, 288 (1910).

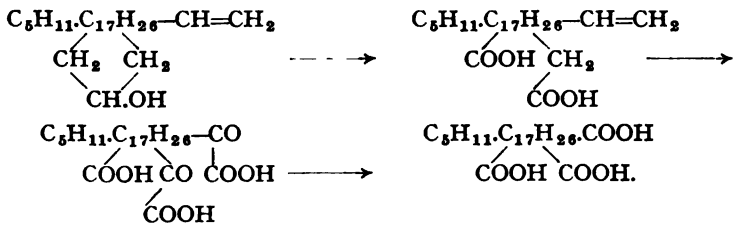
2) A. Windaus, Über Cholesterin, Habilitationsschrift. Freiburg i. Br. 1903.

mit der Vermutung in Einklang steht, daß wir es im Cholesterin mit gesättigten Ringsystemen zu tun haben[1]).

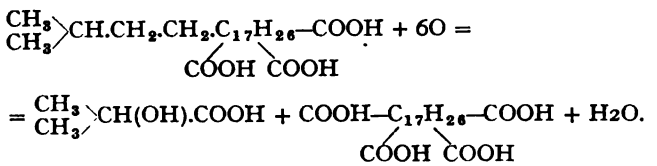
Genauer bekannt sind die höheren Oxydationsprodukte des Cholesterins. Es kann beim oxydativen Abbau zunächst zu einem neuen Ringschlusse kommen, wobei die endständige Vinylgruppe beteiligt ist. Z. B.



Bei intensiverer Oxydation hat besonders *Windaus*[2]) eine ganze Reihe mehrbasischer, gut kristallisierender Säuren erhalten:



Die letzterwähnte Trikarbonsäure zerfällt bei Oxydation mit rauchender Salpetersäure in α-Oxyisobuttersäure und eine Tetrakarbonsäure:



Bei Einwirkung heißer Chromsäure erhielt *Windaus* dagegen eine andere, um eine CH_2-Gruppe reichere Tetrakarbonsäure neben Azeton:[3])

1) J. Mauthner und W. Suida, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **112**, IIb, Februar 1903.

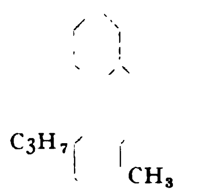
2) **Literatur:** A. Windaus, Biochem. Handlexikon **3**, 294 ff. (1911).

3) A. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 2568 (1908); **42**, 3770 (1909).

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2.CH_2.\underset{\substack{| \\ COOH}}{C_{17}}\underset{\substack{| \\ COOH}}{H_{26}}.COOH + 4O =$$

$$= \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CO + COOH.CH_2.\underset{\substack{| \\ COOH}}{C_{17}}\underset{\substack{| \\ COOH}}{H_{28}}-COOH + H_2O$$

Sie sehen, daß die bisherigen Forschungen sich gewissermaßen an der Oberfläche des Cholesterinmoleküles gehalten haben. Ein großer Komplex von 17 Kohlenstoffatomen im Zentrum desselben ist seiner Natur nach völlig unaufgeklärt. Daß es sich um ein kompliziertes Ringsystem handelt, ist schon von *Weyl, Mauthner* und *Suida* u. a. betont worden. Die zahlreichen schönen Farbenreaktionen[1]) des Cholesterins sprechen sicherlich nicht gegen eine solche Annahme. Eine derselben, die mit Methylfurfurol, ist nach *Neuberg* und *Rauchberger*[2]) dem Cholesterin, den Gallensäuren, Terpenen, Kampfern und der Abietinsäure gemeinsam. Auf Grund der wichtigen (von *Tschirch* und *Studer*[3]) ausgesprochenen) Tatsache, daß die Harzsäuren der Koniferen fast alle »Cholesterinreaktionen« liefern, also dem Cholesterin anscheinend nahe stehen, haben *Windaus* und *Stein*[4]) der Ansicht Ausdruck gegeben, daß das Cholesterin ein Kohlenwasserstoff sei, dem die Stammsubstanz der Harzsäuren zugrunde liegt, nämlich ein reduziertes Methylpropylphenanthren oder



Reten. Damit würde das Cholesterin demnach als ein kompliziertes, sich von einem Phenanthren ableitendes Terpen charakterisiert sein, d. i. als Vertreter einer Körperklasse, die im Pflanzenreiche eine gewaltige Rolle spielt, im Tierreiche aber bisher ganz vermißt wurde. (Das Muskon aus Moschus, der Träger des bekannten penetranten Riechstoffes dieses Sekretes,

1) Vgl. Glikin, Handb. d. Biochemie **1**, 13—14 (1909).

2) C. Neuberg und D. Rauchberger, Salkowski-Festschrift 279; Jahresber. f. Tierchemie **34**, 62 (1904).

3) A. Tschirch und B. Studer, Arch. d. Pharm. **241**, 523 (1903).

4) A. Windaus und Stein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 3699 (1904).

ein Keton $C_{15}H_{28}O$ oder $C_{16}H_{30}O$ bildet vielleicht eine Ausnahme von dieser Regel[1]).

Zahl der im Cholesterin enthaltenen Ringsysteme.

Windaus und *Stein* waren früher der Meinung, daß im Cholesterin fünf reduzierte Ringe stecken. Die Erkenntnis der endständigen Vinylgruppe hat diese Meinung jedoch umgestoßen. Das neue Formelbild des Cholesterins

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array}\!\!>CH.CH_2.CH_2.C_{17}H_{26}-CH=CH_2$$
$$\begin{array}{ccc} & CH_2 & CH_2 \\ & CH.OH & \end{array}$$

bietet für eine solche Annahme keinen Raum. Der zugehörige Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{46}$ ist um 10 H ärmer als der zugehörige Grenzkohlenwasserstoff $C_{27}H_{56}$. Ein Minus von 2 H kommt aber auf Rechnung der Vinylgruppe. Es bleibt also ein Minus von 8 H. Das würde, wenn es sich um vollkommen gesättigte Ringsysteme handelt, vier Ringschlüsse bedeuten. Das Ozonbindungsvermögen scheint aber, wie erwähnt, noch auf das Vorhandensein einer maskierten Doppelbindung hinzuweisen; in diesem Falle wäre nur die Annahme von drei Ringschlüssen erforderlich.

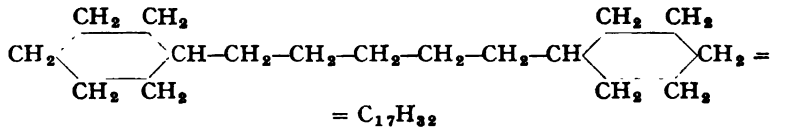
Betrachten wir jetzt das tiefste wohlcharakterisierte Cholesterinabbauprodukt, die Tetrakarbonsäure von *Windaus*

$$\begin{array}{c} COOH.C_{17}H_{26}-COOH \\ COOH \quad COOH \end{array}$$

Denken wir uns die vier Karboxylgruppen durch Wasserstoffatome ersetzt, so gelangen wir zu dem Kohlenwasserstoffe $C_{17}H_{30}$. Der zugehörige Grenzkohlenwasserstoff $C_{17}H_{36}$ ist um 6 H reicher. Das würde demnach drei Ringschlüsse bedeuten. Falls auch dieser Komplex aber noch eine maskierte Doppelbindung enthält, würde sich daraus die Folgerung ergeben, daß der schwer angreifbare Komplex von 17 Kohlenstoffatomen im Inneren des Cholesterinmoleküles kein Phenantrenderivat, sondern ein Zweiringsystem ist. Und da ist es nun, in Bezug auf die immer wiederkehrende Behauptung einer nahen Verwandtschaft zwischen Cholsäure und Cholesterin sehr interessant, daß nach *Pregls* Annahme jener Grund-

1) H. Walbaum, Journ. f. prakt. Chemie **73**, 488 (1906).

komplex, welcher der Cholsäure, der Biliansäure und der Ciliansäure zugrunde liegt, ein hydrierter Diphenylpentankomplex



$= C_{17}H_{32}$

sein soll. Stellen wir uns vor, daß einer dieser Kerne, eine maskierte Doppelbindung enthält, so würden wir wiederum zu dem Kohlenwasserstoffe C_{17} H_{30} gelangen. Das ist nun allerdings eine sehr auffallende Übereinstimmung, und man kann der weiteren Entwicklung dieser Fragen mit großer Spannung entgegensehen.

Andere Sterine.

Außer dem typischen Cholesterin sind noch zahlreiche andere Sterine[1]) beschrieben worden, z B. das Isocholesterin aus Wollfett, das Koprosterin aus dem Darminhalte, die Sterine der niederen Tiere und der Pflanzen. Die genauere Erforschung derselben bietet noch ein unabsehbares Arbeitsfeld. Der Vergleich des typischen Cholesterins und seiner Abbauprodukte mit denjenigen eines Cholesterins, das, wie z. B. das Brassicasterin aus Rüböl, 28 statt 27 Kohlenstoffe enthält, dürfte interessante Aufschlüsse geben. Neben Cholesterin scheinen auch Oxycholesterine in den Geweben präformiert vorzukommen[2]).

Cholesterinbestimmung.

Man bemüht sich auch vielfach, die Frage der Herkunft des Cholesterins auf rein physiologischem Wege zu lösen. Diesen Bestrebungen werden neuere Fortschritte in der Technik der quantitativen Cholesterinbestimmung[3]) sicherlich zugute kommen. So verwertet z. B. *Windaus* zu diesem Zwecke die Schwerlöslichkeit einer komplexen Verbindung, welche das Digitonin (ebenso wie auch andere Saponine) mit dem Cholesterin liefert. Da Cholesterinester nicht mit dem Digitonin reagieren, ergibt sich die Möglichkeit, zuerst das freie Cholesterin, sodann aber, nach Verseifung der Ester mit Natriumalkoholat, auch das gebundene Cholesterin in Organen zu bestimmen. Auf die Farbenreaktion, welche das Cholesterin mit Eisessig und kon-

1) **Literatur:** A. Windaus, Biochem. Handlexikon **3**, 296—309 (1911). Welsch, Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. (1909).

2) J. Lifschütz, Z. f. physiol. Chemie **58**, 175 (1909); **63**, 222 (1909).

3) A. Windaus, Z. f. physiol. Chemie **65**, 110 (1910).

zentrierter Schwefelsäure liefert, ist ferner ein kolorimetrisches Bestimmungsverfahren gegründet worden.[1])

Herkunft des Cholesterins.

Gallenfistelbeobachtungen an Tieren[2]) und Menschen[3]) haben für einen direkten physiologischen Zusammenhang zwischen Cholsäure und Cholesterin bisher keine Anhaltspunkte ergeben. Das im Darme vorkommende Cholesterin stammt teils direkt aus der Nahrung, teils aus der Galle, teils aber auch, wie Versuche an abgebundenen Darmschlingen lehren, aus den Epithelzellen und Sekreten der Darmschleimhaut. Eiweißhaltige Nahrung steigert die Cholesterinausscheidung; ebenso, wie Beobachtungen aus *Röhmanns* Laboratorium lehren[4]), der durch Toluylendiamin bewirkte Blutkörperchenzerfall. Es wäre denkbar, daß das mit der Galle ausgeschiedene Cholesterin zum nicht unerheblichen Teile aus den beständig zugrunde gehenden Blutkörperchen stammt und daß sich der Organismus des Cholesterins, ebenso wie der Gallenfarbstoffe, einfach als Schlacken durch die Galle entledigt. Ein Teil des (direkt aus der Nahrung oder mit der Galle) in den Darm gelangenden Cholesterins scheint aus demselben wieder zu verschwinden, wobei es nicht klargestellt ist, inwieweit es sich dabei um Resorption und inwieweit etwa um bakterielle Zerstörung handelt. Daß Schleimhautepithelien Cholesterin im Sinne *Naunyns* neu zu produzieren vermögen, ist durch die Untersuchungen von *Aschoff*[5]) an der Gallenblase unwahrscheinlich geworden. Es scheint vielmehr, daß Epithelzellen die Ester des Cholesterins mit hohen Fettsäuren resorbieren können, dieselben sodann spalten, die Fettsäuren an die Lymphe abgeben, das Cholesterin dagegen zurückhalten, um sich seiner sodann auf sekretorischem Wege zu entledigen. Neuere Untersuchungen, bei denen der Cholesteringehalt der Nahrung und der Fäzes, sowie derjenige des Eies und des ausgeschlüpften Hühnchens verglichen wurde, ergaben überhaupt keinen sicheren Anhaltspunkt für eine Neubildung des Cholesterins im tierischen

1) A. Grigaut, C. R. Soc. de Biol. **68**, 827 (1910).
2) E. H. Goodmann, l. c.
3) Bacmeister, Biochem. Z. **21**, 223 (1910).
4) Ch. Kusumoto (Physiol. Inst. Breslau), Biochem. Z. **14**, 407, 411, 416 (1908).
5) L. Aschoff, Münchener med. Wochenschr. 1906, 38.

Organismus. Angesichts der allgemeinen Verbreitung der Sterine in der Tierreihe fällt es aber doch schwer, zu glauben, daß wir es nur mit umgewandelten Phytosterinen aus pflanzlicher Nahrung zu tun haben[1]). Denkbar wäre es aber immerhin. Rätselhaft sind auch die sogenannten Xanthome, geschwulstartige Neubildungen, die aus großen Cholesterinablagerungen bestehen und mit Cholesterinanhäufungen im Blute (bei Gallenstauung u. dgl.) zusammenzuhängen scheinen[2]). Sie sehen, auf diesem Gebiete der Physiologie fehlt es für arbeitswillige Leute wahrlich noch nicht an Arbeitsgelegenheit.

1) Gardner, Dorée, Ellis, Fraser, Sandner, Proc. Physiol. Soc. B. **80**, 212, 227 (1908); **81**, 109, 129, 230 (1909); **82**, 559 (1910).

2) F. Pinkus und L. Pick, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 33.

XV. Vorlesung.

Männliche Sexualorgane. Das Befruchtungsproblem.

Männliche Sexualorgane.

Da wir nunmehr bei der biochemischen Betrachtung der einzelnen Organe und ihrer Funktionen angelangt sind, ist es wohl nur recht und billig, wenn wir unsere Aufmerksamkeit zunächst jenen Organen zuwenden, welche der Schauplatz der geheimnisvollsten und unbegreiflichsten Geschehnisse sind, die wir im Bereiche des Lebendigen kennen: den Fortpflanzungsorganen. Die Biochemie hat sich redlich bemüht, das ihrige zur Erforschung jener unbekannten Welt, welche das Werden alles tierischen Lebens in sich schließt, beizutragen und, wenngleich sie vorderhand noch keinen Grund haben mag, auf das hier Erreichte besonders stolz zu sein, so hoffe ich doch, Ihnen durch die heutige Vorlesung klarmachen zu können, daß immerhin schon einiges erreicht worden ist und daß begründete Hoffnung besteht, in absehbarer Zeit noch viel mehr zu erreichen.

Indem ich nun mit der Erörterung der Biochemie der männlichen Sexualorgane beginne, möchte ich zunächst auf die interessante und aktuelle Frage der inneren Sekretion[1]) derselben eingehen. Versuchen wir also, uns klar zu machen, auf welchen Tatsachen die Annahme eigentlich basiert, daß den männlichen Geschlechtsdrüsen eine innere Sekretion zukommt.

Sekundäre Geschlechtscharaktere bei Fröschen.

Die schönsten und eindeutigsten Beobachtungen auf diesem Gebiete beziehen sich auf den Frosch. Man beobachtet beim

1) **Literatur über innere Sekretion männlicher Sexualorgane:** H. Gerhartz, Handb. d. Biochemie **3**, I, 345—349 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion. 327 ff. Urban und Schwarzenberg. Wien 1910.

Frosche den Brunstperioden entsprechend die Entwickelung gewisser sekundärer Geschlechtscharaktere, welche, wenn die Laichzeit vorüber ist, wieder verschwinden. Die bei der langdauernden Umklammerung des Weibchens außerordentlich in Anspruch genommenen Vorderarmmuskeln des Männchens werden von vornherein hypertrophisch, während sich die Daumenballen gleichzeitig mit einer schwarzen Schwiele überziehen. Das Merkwürdigste ist aber die Ausbildung des »Umklammerungsreflexes«. *Sigmund Exner*[1]) schildert diesen Vorgang folgendermaßen: »Wenn man einem männlichen Frosche mit dem Finger die Brusthaut berührt, so wirkt das wie die Berührung jeder anderen Körperstelle im Laufe des größten Teiles des Jahres. Führt man diese Berührung aber im Frühjahr zur Paarungszeit aus, so umklammert er mit aller Kraft den Finger und ist nicht zu bewegen, ihn wieder frei zu lassen. Man kann ihm nun die Hinterbeine, ja man kann ihm den Kopf wegschneiden, immer noch umklammern die Vorderbeine den Finger, sobald die übrig gebliebene Brusthaut berührt wird. Die Erregung der Berührung löst also hier reflektorisch in einem eng begrenzten und uns wohlbekannten Strange von Ganglienzellen Bewegungsimpulse aus, die vor einem Monat oder nach einem Monat nicht ausgelöst worden wären. Die Zellen funktionieren anders, sie stehen unter dem Einflusse der geschwellten Sexualdrüse und stehen unter ihrem Einflusse auch dann noch, wenn diese mit anderen Körperteilen weggeschnitten worden ist. Mit anderen Worten, das Zentrum ist durch das Sekret der Drüse in seinen Funktionen alteriert.«

Werden Frösche zur Zeit der Geschlechtsruhe kastriert, so bleibt die Ausbildung des sekundären Geschlechtscharaktere aus. *Nußbaum*[1]) konnte nun zeigen, daß nach Implantation von Hodenstückchen in den dorsalen Lymphsack diese nach und nach aufgesaugt werden, gleichzeitig aber ein Wachstum der

1) S. Exner, Männlich und Weiblich, Festschr. f. Rudolf Chrobak (Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Verl. Alfred Hölder), Wien 1903; vgl. auch S. Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 233 (1911).

2) M. Nußbaum, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **15**, 39 (1906) und Pflügers Arch. **126**, 519 (1909); **129**, 110 (1909), vgl. auch E. Pflüger, ibid. **116**, 375 (1907).

Brunstorgane herbeiführen, was auch von einem so strengen Kritiker, wie es *Pflüger* war, als Beweis für die Wirkung einer in die Körpersäfte gelangten chemischen Substanz anerkannt worden ist. Kürzlich haben nun ferner *Eugen Steinach*[1]) sowie auch *Harms*[2]) in sehr interessanten Untersuchungen den Nachweis geführt, daß der Umklammerungsreflex, welcher auf einer Herabsetzung des Hemmungstonus beruht, bei Kastraten durch Injektion von Hodensekret wieder ausgelöst wird. Die Hodensubstanz sezerniert diesen spezifischen Brunststoff nicht etwa zu jeder Zeit. Am kräftigsten wirkt vielmehr das Sekret brünstiger Männchen; nach dem Ablaichen wird es ganz unwirksam. Diese »Erotisierung« des Zentralnervensystems scheint auf einer elektiven Aufnahme der wirksamen Substanz, welche man mit *Sigmund Exner*[3]) als »Androl« bezeichnen könnte, zu beruhen. Wenigstens vermag auch die Zentralnervensubstanz brünstiger Männchen den Umklammerungsreflex bei Kastraten auszulösen. Unter einem großen Material normaler Männchen von Rana fusca fand *Steinach* stets einen gewissen Prozentsatz »Impotenter«, d. h. solcher Tiere, bei welchen der Umklammerungstrieb gänzlich fehlte. Die Injektion von Hoden potenter Männchen ruft nun fast ausnahmslos bei den Impotenten die Neigung zur Umklammerung hervor und es gelingt, durch wiederholte Injektionen die Impotenz dauernd zu beheben. Eine große Zahl von Kontrollversuchen lehrte, daß alle anderen Organsäfte, mit Ausnahme der Hoden- und Nervensubstanz, unwirksam sind. Nur noch die weibliche Keimdrüse erwies sich (wie auch *Harms*[4]) gefunden hat) zur Erotisierung bis zu einem gewissen Grade geeignet. Das sind klare und eindeutige Beobachtungen, die unsere Erkenntnis um ein gutes Stück weitergebracht haben.

Jedoch auch viele Beobachtungen über die Folgen der Kastration bei Menchen, Säugetieren und Vögeln sprechen zugunsten

1) E. Steinach, Zentralbl. f. Physiol. **24** (1910).

2) W. Harms (Biol. Labor. Bonn), Pflügers Arch. **133**, 27 (1910).

3) S. Exner, l. c.

4) W. Harms, l. c. vgl. auch J. Meisenheimer, Zool. Anz. **38**, 53 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, 480 (Regeneration der Daumenschwiele bei kastrierten Fröschen nach Transplantation von Hoden oder von Ovarialsubstanz).

der Annahme einer inneren Sekretion der männlichen Sexualorgane.

Folgen d. Kastration beim Menschen.

Hinsichtlich der Wirkung der Kastration auf den menschlichen Organismus haben insbesondere die systematischen Untersuchungen von *Tandler* und *Groß*[1]) an den Skopzen wichtige Aufschlüsse ergeben. Die in Rumänien ansässigen, hauptsächlich als Droschkenkutscher tätigen Skopzen, welche die Sitte der Frühkastration ausüben, sind durch gewisse körperliche Eigentümlichkeiten ausgezeichnet. Ein auffälliges Fettwerden ist bei Skopzen und Eunuchen zwar häufig, jedoch keineswegs immer beobachtet worden. Regelmäßig finden sich Anomalien der Haarbildung, welche im Gesichte meist ganz ausbleibt; Achsel- und Schamhaare entwickeln sich nur spärlich, und die letzteren grenzen sich horizontal gegen die Bauchhaut ab. Der Kehlkopf bleibt infantil, weshalb die Stimme einen infantilen Charakter bewahrt, nicht aber einen weiblichen Charakter annimmt, wie denn überhaupt Erfahrungen an Menschen und Tieren übereinstimmend ergeben, daß die Frühkastration bei männlichen Individuen niemals ein Umschlagen in den heterosexuellen Typus, vielmehr nur die Persistenz des infantilen Charakters bewirkt. Damit stimmt auch die zuerst von *Sellheim* an Menschen und Tieren beschriebene verzögerte Verknöcherung der Epiphysenfugen bei Kastraten überein. Nach *Tandlers* interessanten Beobachtungen bedingt eine späte Reife der Sexualdrüsen ein verstärktes Längenwachstum der Extremitäten und damit Hochbeinigkeit; umgekehrt führt dagegen Frühreife eine frühzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen und Kurzbeinigkeit herbei. Die geringere Körpergröße der Südländer steht vielleicht mit ihrer frühen Geschlechtsreife im Zusammenhange. Nach den Erfahrungen der Tierzüchter sind für frühreife Rassen vielfach kurze Extremitäten charakteristisch[2]). Bemerkenswerterweise liegen mehrfach Beobachtungen an Tieren über Hemmung und vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums nach Injektion oder Verfütterung von Hodensubstanz

1) J. Tandler und S. Grosz, Arch. f. Entwicklungsmech. 27—30 (1909—1910), vgl. auch J. Tandler, Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 458.

2) Vgl. A. C. Geddes, Proc. Soc. Edinburgh **31**, 100 (1911), zit. n, Zentralblatt f. d. ges. Biol. 1911, Nr. 1735.

vor[1]). Von sonstigen Eigentümlichkeiten der Kastraten wäre noch die mit dem infantilen Charakter übereinstimmende längere Persistenz der Thymus besonders zu erwähnen; ferner fiel *Tandler* und *Groß* die Kleinheit der Thyreoidea sowie die bereits im Röntgenbilde in vivo nachweisbare Vergrößerung der Hypophyse auf. Letztere ist besonders interessant, weil sie den Gedanken an eine Verwandtschaft zwischen »eunuchoidem Hoch- und Fettwuchs« und der Akromegalie nahelegt.

Hypergenitalismus.

Als von der Natur angestellte Gegenversuche verdienen Beobachtungen über Hypergenitalismus unser besonderes Interesse. Ein von *Knöpfelmacher* beobachteter sechsjähriger Knabe besaß einen deutlichen Bartanflug, eine tiefe Stimme und pflaumengroße Hoden. Ein anderer von *Secchi* beobachteter Knabe von weniger als zehn Jahren besaß einen langen schwarzen Bart. Die Ursache dieser Anomalie war in offenkundiger Weise die mächtige Vergrößerung eines Hodens durch einen Tumor; nach operativer Entfernung desselben bildeten sich die Symptome der vorzeitigen Pubertät allmählich zurück und der Knabe nahm einen normalen, seinem Alter entsprechenden Habitus an[2]).

Lehrreich sind auch die Beobachtungen über Hodentransplantationen, die *Steinach*[3]) bei Ratten ausgeführt hat. Tiere, bei welchen die Hoden in früher Jugend aus dem Becken an die Innenfläche der seitlichen Bauchmuskulatur transplantiert worden waren, entwickelten sich zu voller Männlichkeit.

Versuche an Hähnen.

Ein besonders geeignetes Material für Studien über die innere Sekretion der männlichen Sexualdrüsen sind junge Hähne. Eine vollständige Kastration solcher führt eine Ausbildung des »Kapaun«-Typus herbei, der durch Neigung zur Fettbildung und durch das Fehlen der Attribute der Männlichkeit charakterisiert ist. Solche sind in diesem Falle: der Kamm, die Bartläppchen und Sporen, der stattliche Federschmuck, die Fähigkeit imposanter Stimmentfaltung usw. Zahlreiche Hodentransplantationsversuche sind an Hähnen u. a. im Laboratorium *Sigmund*

1) **Literatur** bei Biedl, l. c. S. 352.

2) **Literatur über Hypergenitalismus:** A. Biedl, l. c. S. 340—341.

3) A. Lode (Physiol. Inst. d. Wiener Univ.), Wiener klin. Wochenschr. 1895, 345, vgl. dort die ältere Literatur.

Exners von *Lode* und von *Foges*[1]) ausgeführt worden. Es hat sich gezeigt, daß die Zurücklassung eines minimalen Stückes lebenden Hodenparenchyms genügt, um die volle Ausbildung des Kapauntypus hintanzuhalten. Andererseits zeigten Hähne, denen *Foges* die Testikel so erfolgreich transplantiert hatte, daß sich massenhaft lebende Spermatozoen darin fanden, doch keinen vollen Hahncharakter mehr, nahmen vielmehr eine Zwischenstellung ein. Es ist *A. Löwy* anscheinend gelungen, bei jungen Kapaunen durch Verfütterung von Hodensubstanz eine Beeinflussung der sekundären Geschlechtscharaktere zu erzielen; doch sind diese Untersuchungen nicht zum Abschlusse gelangt[2]).

Eine der sonderbarsten Beobachtungen über die Abhängigkeit sexualer Charaktere von den Keimdrüsen ist wohl diejenige an einem hermaphroditischen Edelfinken, der auf der einen Seite einen Hoden und männliche Färbung, auf der anderen Seite aber ein Ovarium und weibliche Färbung besaß[3]).

Allgemeinwirkung orchitischer Extrakte.

Der Versuch, die differente Wirkung des inneren Sekretes männlicher Sexualdrüsen, welche dem Gesagten zufolge nicht wohl bezweifelt werden kann, therapeutisch zu verwerten, war allzu naheliegend, als daß er hätte unterlassen werden können. Die Sehnsucht nach einem Verjüngungsmittel (Sie alle kennen wohl *Heines* schönes Gedicht von der Insel Bimini), die so alt ist wie die Menschheit selbst, hat *Brown-Séquards* bekannte Mitteilungen über die merkwürdigen Allgemeinwirkungen der Injektion von Hodenextrakten gezeitigt. Man hat dieselbe mit dem Spermin[4]), einer Base von nicht genau bekannter Natur, die zuerst von *Schreiner* dargestellt worden ist und ungefähr die Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2$ oder $C_5H_{12}N_2$ besitzt, in Zusammenhang bringen wollen. Den kritiklosen Anpreisungen des »Sperminum Poehl« als physiologischen Katalysators der oxydativen Vorgänge im Organismus zur Hebung der Zeugungs- und Muskelkraft kann nicht der Wert objektiver wissenschaftlicher Beobach-

1) A. Foges, Zentralbl. f. Physiol. 1898, 898, vgl. auch C. C. Guthrie, Proc. of the Soc. for experim. Biol. and Med. VII, 43, 1910.

2) A. Löwy, Ergebn. d. Physiol. **2**, I, 140 (1903).

3) M. Weber, Zool. Anzeiger **13**, 508 (1890).

4) **Literatur über Spermin:** F. Samuely, Handb. d. Biochemie **1**, 816—817 (1909).

tungen zuerkannt werden und die mit demselben ausgeführten Wunderkuren gehören sicherlich größtenteils in das Gebiet der Suggestion. Alle Beachtung dagegen verdienen die in sorgfältigster Weise und unter möglichstem Ausschlusse der durch die Suggestion u. dgl. verursachten Fehler ausgeführten Ergograph- und Hantelversuche von *Zoth*[1]) und *Pregl*[2]). Dieselben führten zu dem Ergebnisse, daß Injektionen von Hodenextrakten zwar die Leistungsfähigkeit der Muskeln nicht unmittelbar steigern, daß aber deren dauernde Einverleibung die Muskeln befähigt, einen höheren Grad von Leistungsfähigkeit durch Übung zu erlangen, als dies sonst der Fall wäre.

Ein zweifelloser und unmittelbarer Einfluß der Kastration männlicher Individuen auf den allgemeinen Stoffwechsel ist nicht sichergestellt. Die vereinzelten einschlägigen Beobachtungen von *A. Löwy* und *Richter* einerseits, von *Lüthje* andererseits lauten widersprechend. Auch könnte eine mäßige Herabsetzung des Stoffumsatzes nach der Kastration in erster Linie sehr wohl durch eine Änderung des psychischen Verhaltens und durch ein sich daraus ergebendes ruhigeres Verhalten bedingt sein[3]).

Leydigsche Zellen.

Es fragt sich weiterhin, welcher Anteil der Sexualdrüsen für die Ausbildung der männlichen Sexualcharaktere verantwortlich zu machen ist. *Tandler* und *Groß* haben durch Versuche über den Einfluß der Röntgenbestrahlung der Hoden auf die Geweihbildung bei Rehböcken diese Frage dahin entschieden, daß es nicht die durch die Bestrahlung in spezifischer Weise schwer geschädigten Samenzellen sind, auf die es dabei ankommt, vielmehr sind es anscheinend die im interstitiellen Hodengewebe vorhandenen sogenannten »*Leydigschen* Zellen«, welchen die innersekretorische Leistung zufällt.

Chemie d. Samenbildung.

Gehen wir nunmehr zu einer kurzen Betrachtung der chemischen Zusammensetzung der männlichen Sexualprodukte über. Die chemische Erforschung der Spermatozoen hat, seitdem dieselbe durch die Untersuchungen *Mieschers* über die Lachsmilch

1) O. Zoth, Pflügers Arch. **62**, 335 (1896); **69**, 386 (1898).

2) F. Pregl, Pflügers Arch. **62**, 379 (1896).

3) **Literatur über den Stoffwechsel nach der Kastration:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 415 (1906).

begründet worden ist, manchen Fortschritt zu verzeichnen. Wer sich darüber ausführlich belehren will, findet in den Monographien *Burians*[1]) dazu Gelegenheit. Es möge hier genügen, Sie in aller Kürze daran zu erinnern, daß die reifen Spermaköpfe zu ungefähr 95% aus nukleinsaurem Protamin bestehen; ein großer Teil des Restes entfällt auf eine eisenhaltige, eiweißartige Substanz (das Karyogen *Mieschers*). Die Schwänze sind neben ihrem Eiweißgehalte reich an Fett, Lecithin und Cholesterin. Unreife Spermatozoen, sowie auch die reifen Samenzellen mancher Tiere enthalten an Stelle der Protamine die basenärmeren Histone. Die Frage des Chemismus der Samenbildung deckt sich zum großen Teile mit der Frage der Entstehung der Protamine und Nukleinsäuren. Das Wichtigste über die neueren Fortschritte in der Aufklärung letzterer Fragen habe ich Ihnen bereits früher mitgeteilt (s. o. VI. Vorlesung).

Das klassische Material für derartige Untersuchungen ist der Lachs, dessen Hoden, während er im Hungerzustande aus dem Meere flußaufwärts wandert, gewaltig auf Kosten seiner Muskulatur wachsen. In weiser Zweckmäßigkeit hat die Natur dafür Sorge getragen, daß die Umbildung vorwiegend nur die Seitenrumpfmuskeln betrifft, die unentbehrliche Muskulatur des Herzens und der Flossen jedoch verschont. Dabei handelt es sich nicht etwa um einen Untergang der einzelnen Fibrillen, sondern um eine Verdünnung derselben, sowie um einen mit Fettinfiltration einhergehenden Schwund der interfibrillären Substanz. Gleichzeitig wird die Muskulatur hochgradig anämisch, während die enorm geschwellte Milz einen großen Teil der Blutmenge zurückhält und allmählich an den Hoden abgibt. Das Blut erscheint zu dieser Zeit sehr globulin- und lecithinreich. Material zur wissenschaftlichen Verwertung dieses merkwürdigen Naturexperimentes findet sich u. a. in *Noël Patons*[2]) Arbeiten, der *Mieschers*

1) **Literatur über Chemie der Spermatozoen:** R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **3**, 48—106 (1904); **5**, 768—846 (1906), vgl. auch A. Kanitz, Handb. d. Biochemie **2**, I, 268—271 (1910). H. Gerhartz, ibid. **3**, I, 349—358 (1910).

2) D. Noël Paton, Report of investigations of the life-history of Salmon Fishery (board of Scotland), Glasgow 1898.

am Rheinlachse begonnene Untersuchungen an den Lachsen schottischer Fischereistationen fortgesetzt hat.

Den Vorgang der Protaminbildung faßt *Kossel* bekanntlich so auf, daß das Eiweiß des Samenbildungsmateriales an Monoaminosäuren verarmt, während die basischen Komplexe zurückbleiben. *Burian*[1]) meint, man werde sich kaum vorstellen dürfen, daß die Loslösung der Monoaminosäuren von den Histonen unmittelbar zu den Protaminen führt. Wäre dies der Fall, so müßte das Molekulargewicht nicht mehr als $^1/_2$ bis $^1/_3$ von jenem der Histone betragen. Angesichts des hohen Molekulargewichts der Protamine sei dies jedoch sehr unwahrscheinlich. Man werde vielmehr annehmen müssen, daß aus den Histonen zunächst kyrinartige Komplexe von relativ niedrigem Molekulargewicht herausgeschält werden; erst durch die Vereinigung einer Anzahl derartiger Komplexe untereinander sollen die Protamine entstehen.

Sekrete der akzessorischen Geschlechtsdrüsen.

Eine weitere die Biochemiker interessierende Frage aus der Physiologie der männlichen Sexualorgane ist die nach dem Einflusse des Sekretes der akzessorischen Geschlechtsdrüsen auf den Befruchtungsvorgang. Bekanntlich mengt sich der Samenflüssigkeit während der Ejakulation das Sekret der Samenblasen, der Prostata und der Cowperschen Drüsen bei und die Anwesenheit desselben wird von vielen Physiologen als notwendige Vorbedingung für einen normalen Ablauf des Zeugungsaktes angesehen. So hat z. B. *Steinach*[2]) gezeigt, daß, wenn man bei Ratten die Samenblasen und die Prostatalappen entfernt, zwar das Begattungsvermögen nicht aufgehoben erscheint, die Zeugungsfähigkeit jedoch erloschen ist. Bei manchen Tieren ist zum mindesten eine Seite der Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen offenkundig. So enthält, nach den Untersuchungen von *Camus* und *Gley*, das Prostatasekret des Meerschweinchens und des Igels einen Stoff, welcher den Samenblaseninhalt schnell zur Gerinnung bringt: dabei ist anscheinend ein Ferment, die »Vesikulase«, tätig. Es entsteht so ein Pfropf, der das Abfließen des Samens aus der Scheide verhindert. Auch

1) R. Burian, Ergebn. d. Physiol. **5**, 829 (1906).
2) E. Steinach, Pflügers Arch. **56**, 330 (1894).

eine agglutinierende Wirkung des Prostatasekretes den Samenfäden gegenüber kann vielleicht von physiologischer Bedeutung sein. In vielen Fällen treffen aber derartige Erklärungen nicht zu. Es ist daher sicherlich bemerkenswert, daß durch die Beobachtungen mehrerer Autoren[1]) die Tatsache des Vorkommens von Stoffen im Prostatasafte anscheinend festgestellt worden ist, welche, wie *Fürbringer* sich ausdrückt, »imstande sind, das in den Spermatozoen schlummernde Leben vermöge spezifischer vitaler Eigenschaften auszulösen und ihnen, sit venia verbo, das sichtbare Leben zu geben«.

Einfluß von Jonen auf Spermatozoenbewegungen.

Da über die Natur jenes Bestandteiles des Prostatasekretes, welcher die günstige Wirkung auf die Vitalität der Spermatozoen ausübt, nichts bekannt war, habe ich seinerzeit meinen Schüler *Hirokawa*[2]) mit der Aufgabe betraut, etwas darüber in Erfahrung zu bringen. Dieser stieß im Verlaufe seiner Untersuchung zunächst auf die überraschende Tatsache, daß einfache Verdünnung einer Emulsion von Rattensperma mit physiologischer Kochsalzlösung die Lebensdauer der Samenfäden sehr erheblich herabsetzt. Dieses Medium ist also für die Samenfäden nichts weniger als »physiologisch«, vielmehr in hohem Grade different. Diese deletäre Wirkung konnte durch Zusatz einer minimalen Alkalimenge behoben werden, war also offenbar durch eine Verschiebung der Alkaleszenzverhältnisse des Mediums infolge der Verdünnung bedingt. Dieses auffallende Verhalten hat uns nun dazu geführt, den Einfluß von Ionenwirkungen auf die Spermatozoenbewegungen eingehender zu studieren. Ich hatte dabei erwartet, die von *Jacques Loeb* beim Studium der Rhythmik muskulärer Organe beobachteten Gesetzmäßigkeiten anzutreffen; gerade das Gegenteil davon war aber in Wirklichkeit der Fall. Umgekehrt wie bei den Muskeln ist eine reine Kaliumchloridlösung mindestens ebensogut befähigt, die Bewegungen der Samenfäden zu unterhalten, wie eine Natriumchlorid-

1) Köllicker, Zeitschr. f. wiss. Zool. **7**, 208 (1856), Fürbringer, Berliner klin. Wochenschr. 1886, 477, E. Steinach (l. c.), Welcker, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1899, 340.

2) W. Hirokawa (Physiol. Inst. Univ. Wien), Biochem. Z. **19**, 291 (1908); vgl. auch J. Iwanow, Arch. f. Veterinärwiss. **1**, 42 (1910) (russisch), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, Nr. 2301.

lösung. Dagegen erscheint das für Muskeln ganz indifferente Lithiumchlorid exzessiv giftig, und zwar weit giftiger als das für Muskeln so deletäre Baryumchlorid. Diese Beobachtungen sind mir erst einigermaßen verständlich geworden, seitdem ich aus *Lillies*[1]) und *Höbers*[2]) Untersuchungen erfahren hatte, daß für die Flimmerbewegungen ähnliche Verhältnisse gelten. Die Rhythmik dieser letzteren und diejenige der Muskelbewegungen sind offenbar ihrem innersten Wesen nach grundverschiedene Dinge und die Motilität der Samenfäden dürfte eine besondere Form von Flimmerbewegung sein. Überdies sind die physikalischen und chemischen Faktoren, welche dieselbe günstig oder ungünstig beeinflussen, nur recht unvollkommen bekannt[3]).

Hirokawa vermochte nun weiterhin die Beobachtungen von *Steinach* und *Welcker*, betreffend den günstigen Einfluß des Prostatasekretes auf die Vitalität der Samenfäden, durchaus zu bestätigen. Einen ebenso günstigen Effekt auf die Lebensfähigkeit von Rattenspermatozoen wie das Prostatasekret der Ratte ergab auch menschliche (in Kondomen gesammelte) Samenflüssigkeit. Die Lebensdauer der Samenfäden konnte durch dieselbe (nach entsprechender Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung) auf mehr als das Zehnfache verlängert werden. Bei näherem Zusehen ergab sich jedoch, daß Blutserum die gleiche Wirkung ausübte, welche also keineswegs als eine besondere Eigentümlichkeit sexualer Sekrete gedeutet werden darf. Dieselbe findet in der natürlichen Alkaleszenz der letzteren eine ausreichende Erklärung, und man hat vorderhand gar keinen Grund, die geheimnisvolle Wirksamkeit eines spezifischen Sekretbestandteiles anzunehmen, der befähigt wäre, das »schlummernde Leben« der Samenfäden zu erwecken.

Was die physiologische Bedeutung der »Spermakonien«[4]) in männlichen Geschlechtsdrüsensekreten sei, ist vorläufig nicht zu entnehmen. Es sind dies kleinste korpuskuläre Elemente, die

1) R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 419 (1904).

2) R. Höber, Biochem. Z. **17**, 518 (1909).

3) Vgl. G. Günther, Pflügers Arch. **118**, 561 (1907). K. N. Krschischkovsky (russisch), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1910**, Nr. 2035. C. Fleig, C. R. Soc. de Biol. **67**, 162 (1909).

4) E. Wiener, Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 910.

mit den gewöhnlichen optischen Hilfsmitteln nicht wahrnehmbar sind. Betrachtet man ein Spermatröpfchen aber »ultra-mikroskopisch« in der Dunkelfeldbeleuchtung, so sieht man, wie *Königstein*[1]) unter *Kreidls* Leitung beobachtet hat, eine Fülle tanzender und glitzernder Pünktchen, und zwar stammen diese kleinsten, durch ihr Aufleuchten eben noch wahrnehmbaren Elemente aus dem Prostatasekrete.

Das Befruchtungsproblem.

Versuchen wir nunmehr, uns darüber klar zu werden, welchen Anteil die neuere biochemische Forschung bisher an der Entwicklung des Befruchtungsproblemes genommen hat.

Chemotaxis.

Nachdem vor einigen Dezennien die Entdeckung der Chemotaxis eine neue Welt von Reaktionen von geradezu unbegreiflicher Feinheit erschlossen hatte, erwuchs die Hoffnung, daß es der Chemie vergönnt sein könnte, die treibenden und richtenden Kräfte, welche die Spermatozoen zu dem Ei hin und in dasselbe hineinleiten, zu ergründen. Diese Hoffnung schien um so berechtigter, als der große Botaniker *Pfeffer* für eine Art pflanzlicher Organismen, die Spermatozoen von Farnen, gezeigt hatte, daß dieselben durch chemotaktische Anziehung ihren Weg zu den Eizellen finden. »Das Spermatozoon sucht die Eizelle auf und wird auf den richtigen Weg geführt,« schrieb *Verworn*[2]) in seiner gedankenreichen »Allgemeinen Physiologie«. »fast überall in der lebendigen Welt durch die chemotaktische Wirkung, welche die Stoffwechselprodukte der Eizelle auf die freibeweglichen Spermatozoen ausüben. Daß unter den unzähligen Scharen von Spermotozoen der verschiedensten Tiere, welche an manchen Stellen das Meer bevölkern, jede Art die richtige zu ihr gehörige Eizelle findet, eine Tatsache, die sonst überaus wunderbar erscheinen müßte, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine unmittelbare Folge der Chemotaxis und erklärt sich sehr einfach dadurch, daß jede Spermatozoenart chemotaktisch ist nach den spezifischen Stoffen, welche die Eizelle der betreffenden Art charakterisieren.« — Nun ist eine so allgemeine Fassung dieser Lehre freilich nicht experimentell begründet und verschiedene Stichproben, die angestellt worden sind, waren derselben nicht günstig.

1) H. Königstein, Wiener klin. Wochenschr. **1910**, Nr. 15.
2) M. Verworn, Allgem. Physiol., 2. Aufl. 1897, S. 440.

Doch scheint es mir, daß solche erst in weit größerer Zahl angestellt werden müßten, ehe man über die Bedeutung der Chemotaxis für den Befruchtungsvorgang zu einem abschließenden Urteile gelangen könnte. Dabei braucht es sich nicht gerade nur um anlockende Wirkungen zu handeln, welche die Eier auf Spermatozoen ausüben. Wie *Loew*[1]) im Laboratorium *Sigmund Exners* gezeigt hat, wirkt nämlich die Uterusschleimhaut der Ratte positiv chemotaktisch auf Rattenspermatozoen. Wird ein Stückchen Uterusschleimhaut einerseits, ein anderes Gewebsstückchen desselben Individuums andererseits auf einen Objektträger gebracht und ein Tropfen Samenflüssigkeit hinzugefügt, so schwimmen die Spermatozoen gegen die Uterusschleimhaut heran und bohren sich mit ihren Köpfen in dieselbe ein. Ähnliches wurde für die Uterusschleimhaut des Kaninchens und des Hundes und auch für die Tubenschleimhaut des letzteren beobachtet. Verschiedenheiten der Alkaleszenz sind dabei offenbar nicht das treibende Moment; es hat vielmehr den Anschein, als ob chemotaktische Kräfte beim Einwandern der Spermatozoen in den weiblichen Genitalapparat in der Richtung gegen das Ovarium hin wesentlich beteiligt wären. Doch bedarf es auch auf diesem Gebiete dringend einer Verbreiterung der vorliegenden Untersuchungen.

Spezifizität d. Befruchtung.

Die schönen Arbeiten *v. Dungerns*[2]) haben nun aber gelehrt, daß die Natur auch noch über ganz andere Kategorien von Mitteln verfügt, um die Spezifizität der Befruchtung zu wahren. Allem Anscheine nach können die Eier Stoffe enthalten, welche das Eindringen von arteigenen Spermafäden durch Erregungshemmung (und daraus resultierende Senkrechtstellung derselben in bezug auf die Oberfläche) fördern, das Eindringen von artfremdem Sperma dagegen durch Toxine, Agglutinine sowie durch erregende Reize, welche die Samenfäden in tangentialer Richtung von den Eiern abgleiten lassen, hindern. Auch hier harrt noch ein gewaltiges und fast unbestelltes Arbeitsfeld geduldiger und zielbewußter Arbeit.

1) O. Loew (Physiol. Inst. d. Wiener Univ.), Sitzungsber. d. Wiener Akad. **111**, III, 118 (1903), vgl. dort die Literatur.

2) E. v. Dungern, Zentralbl. f. Physiol. **15**, 1 (1901) und Z. f. allgem. Physiol. **1**, 34 (1902).

Die Spezifität der Befruchtung ist übrigens keine so absolute, wie dies im allgemeinen angenommen wird. So waren z. B. alle Versuche, die Eier des Seeigels durch die Spermatozoen von Seesternen zu befruchten, fehlgeschlagen, bis der geniale *Jacques Loeb*[1]) den Versuch machte, diese Hybridisation durch eine passende Änderung der Zusammensetzung des Seewassers herbeizuführen. Da ergab sich denn die merkwürdige Tatsache, daß, wenn man das Seewasser durch Zusatz von etwas Natronlauge oder Soda leicht alkalisch macht, man Seeigel durch den Samen von Seesternen und von Schlangensternen leicht befruchten kann. Es scheint sich dabei um eine Beeinflussung der Samenfäden, nicht aber der Eier zu handeln; vielleicht wird die Art und Lebhaftigkeit der Bewegungen ersterer abgeändert, vielleicht aber auch ihre Oberflächenbeschaffenheit in einer Weise modifiziert, daß sie leichter in das Innere des Seeigeleies einzudringen vermögen.

Spermatoxine.

Daß die Physiologie, um dem Befruchtungsprobleme beizukommen, auch die Hilfsmittel der Immunitätslehre wird in Anspruch nehmen müssen, kann nicht wohl bezweifelt werden. Die wichtigen Untersuchungen von *Landsteiner*, von *Metschnikoff* und anderen haben die Wirkung spermatoxischer Immunsera kennen gelehrt. Der Organismus von Tieren, die mit Sperma einer anderen Gattung vorbehandelt worden sind, reagiert darauf mit der Bildung von Immunkörpern derart, daß z. B. die betreffenden Samenfäden in der Bauchhöhle vorbehandelter Tiere viel schneller absterben als in derjenigen normaler Tiere. Sie finden diese Probleme in den Handbüchern der Immunitätslehre im Zusammenhange mit den »Cytotoxinen« ausführlich erörtert.

Dunbar hat kürzlich auf serologischem Wege (mit Hilfe der Präcipitin- und Komplementbindungsmethode) recht merkwürdige hierher gehörige Tatsachen festgestellt. Fische, die einander so unähnlich sind wie der Aal und die Forelle, reagieren serologisch als nahe Verwandte. Die männlichen Geschlechtszellen der Forelle aber reagieren gegenüber dem Fleische der

1) J. Loeb, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. S. 236. Leipzig 1906.

Forelle und ebenso gegenüber ihren weiblichen Geschlechtszellen wie artfremdes Eiweiß[1]).

Spermasen.

Die Versuche, den Befruchtungsvorgang durch Extrakte und Preßsäfte aus Sperma zu ersetzen und auf Fermente (»Spermasen«) zu beziehen, sind als fehlgeschlagen zu betrachten. Scheinbar positive Resultate sind durch Versuchsfehler, insbesondere aber durch Nichtbeachtung parthenogenetischer Vorgänge vorgetäuscht worden[2]).

Der Befruchtungsvorgang.

Was die Natur des Befruchtungsvorganges als solchen betrifft, hat der Biochemiker vorderhand leider nur sehr wenig dazu zu bemerken. Gegenüber den Versuchen von *M. H. Fischer*, *W. Ostwald* und anderen, das Problem auf das physikalisch-chemische Gebiet hinüberzuleiten, möchte ich mich vorderhand reserviert verhalten. So soll z. B. die Astrosphärenbildung, die bei jedem Befruchtungsvorgange, ob durch Sperma, ob durch Parthenogenese ausgelöst, beobachtet wird, ein Koagulationsvorgang sein; ferner soll der Entwicklungsvorgang mit der Aktivierung von Peroxydasen und Katalasen zusammenhängen, welche angeblich beim Vermischen von Ei- und Spermaextrakt erfolgt[3]) u. dgl. Wir können uns keiner Täuschung darüber hingeben, daß wir hier vorderhand nur in morphologischer Hinsicht wirklich festen Boden unter den Füßen haben. Ein Eingehen auf die hier vorliegenden Daten kann ich mir um so mehr ersparen, als Sie alles Wissenswerte darüber in dem schönen Werke über Experimental-Zoologie, mit dessen Fertigstellung mein Freund *Hans Przibram*[4]) gegenwärtig beschäftigt ist, finden können. Was uns daran vom physiologischen Standpunkte aus besonders interessiert, ist der Umstand, daß die alte Lehre von der Kernkopulation, d. i. der Notwendigkeit einer Vereinigung von Spermakern und Eikern für den Befruchtungsvorgang, längst nicht mehr zu Recht besteht: »Auch Stücke unbefruchteter Eier ohne Eikern entwickeln sich nach Zusatz von

1) W. P. Dunbar, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **4**, 740 (1910).

2) **Literatur:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere. S. 607 ff. Jena 1903.

3) W. Ostwald, Biochem. Z. **6**, 409 (1907).

4) H. Przibram, Experimental-Zoologie I. Leipzig und Wien. Verl. von F. Deuticke 1907.

Merogonie.

Samen anscheinend normal, wie *Boveri*, *Delâge*, *Morgan* u. a. für Seeigel und andere Tiere nachgewiesen haben (Merogonie). Werden Eier kurz nach der Besamung, wo dieselben beim Seeigel sehr plastisch sind, so daß sie in lange Fäden auseinander gezogen und durchrissen werden können, wenn sie durch vorsichtiges Schütteln ihrer Hülle beraubt wurden (*Driesch*), auf diese Art in kernhaltige und kernlose Tropfen geteilt, so können die letzteren abermals besamt werden[1]).«

Säureproduktion bei der Befruchtung.

Einige Beobachtungen *J. Loebs*[2]) scheinen darauf hinzuweisen, daß der Befruchtungsvorgang vielleicht mit einer Säureproduktion einhergeht. Werden nämlich frischbefruchtete und unbefruchtete Eier desselben Seeigelweibchens in neutralrothaltiges Seewasser gebracht, so färben sich beide gleichmäßig. Werden dieselben aber dann in reines Seewasser übertragen, so entfärben sich die unbefruchteten Eier allmählich, während die befruchteten den Farbstoff zurückhalten. Das befruchtete Ei bindet also Neutralrot fester als das unbefruchtete, und da es sich hier um einen basischen Farbstoff handelt, liegt die Annahme nahe, daß eine vermehrte Säureproduktion den Befruchtungsvorgang begleitet. Doch sind natürlich auch viele andere Deutungen dieser Erscheinung möglich.

Künstliche Parthenogenese.

Ich kann es mir hier nicht versagen, einen Streifblick auf die merkwürdige Erscheinung der künstlichen Parthenogenese zu werfen[3]).

Im Jahre 1899 hat *Jacques Loeb* die Tatsache mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, in unbefruchteten Seeigeleiern durch Einwirkung chemischer Agentien die parthenogenetische Entwickelung bis zum Pluteus auszulösen, also bis zu jenem Stadium, das auch von Seeigellarven, die mit Sperma in normaler Weise be-

1) H. Przibram, l. c. S. 7.

2) J. Loeb, Biochem. Z. **2**, 34 (1906).

3) **Literatur über künstliche Parthenogenese:** J. Loeb, Untersuchungen über künstliche Parthenogenese und das Wesen des Befruchtungsvorganges. D. Ausg. von E. Schwalbe. Leipzig 1906. Vorl. über d. Dynamik der Lebenserscheinungen, S. 239—253. 1906. Handb. d. Biochemie **2**, I, 81—103 (1910), vgl. auch O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. S. 602—610. Jena 1903. H. Przibram, Experimental-Zoologie I, Embryogenese. S. 9 ff. Wien 1907; (ausführliches Literaturverzeichnis).

fruchtet worden waren, bei ihrer künstlichen Aufzucht im Laboratorium im allgemeinen nicht überschritten wird. Es war den Biologen längst bekannt, daß sich manche Lebewesen Generationen hindurch ohne Befruchtung fortpflanzen, so die Blattläuse, manche Schmetterlinge und anscheinend auch manche Crustaceen. Von den Bienen weiß man, daß sich aus den von der Königin abgelegten Eiern, soweit sie befruchtet sind, Weibchen, soweit sie jedoch unbefruchtet sind, Männchen entwickeln.

Tichomirow hatte bei den Eiern des Seidenspinners ein etwas radikales Mittel, nämlich ein kurzdauerndes Eintauchen in konzentrierte Schwefelsäure zur Auslösung des Entwickelungsvorganges verwendet. *R. Hertwig* hatte durch Behandlung unbefruchteter Seeigeleier mit Strychninlösung den Anfang einer Kernteilungsfigur hervorgerufen. Von *Mead* war bemerkt worden, daß das Ei des marinen Ringelwurmes Chaetopterus auch ohne Samenzusatz zur Ausstoßung der Polkörperchen veranlaßt werden kann, wenn man dem Seewasser etwas Kaliumchlorid zusetzt; ferner hatte *Morgan* gesehen, daß unbefruchtete Seeigeleier, die einige Zeit im Seewasser verweilt hatten, dessen Salzkonzentration gesteigert worden war, sich, sobald man sie in normales Seewasser zurückbrachte, zu teilen begannen. Alle diese merkwürdigen Wahrnehmungen hatten wenig Beachtung gefunden. Als aber *Loeb* durch einen passenden Zusatz von Magnesiumchlorid zum Seewasser eine Segmentation des unbefruchteten Seeigeleies auszulösen und die Entwickelung bis zum Pluteusstadium zu leiten vermochte, wurde das Interesse der wissenschaftlichen und der Laienwelt, wie Ihnen allen gewiß noch sehr wohl erinnerlich ist, in einer Weise entfesselt, wie dies schwerlich durch die Mitteilung einer physiologischen Tatsache jemals zuvor geschehen ist. Die von keinem Sachkundigen (und von *Loeb* selbst am allerwenigsten) geteilte Hoffnung, daß es gelungen sei, das Mysterium der Zeugung in das Reagensglas zu bannen, konnte selbstverständlich nicht in Erfüllung gehen. Dagegen ist und bleibt es *Jacques Loebs* unvergängliches Verdienst, der physikalisch-chemischen Behandlung einer Reihe wichtiger biologischer Probleme neue Bahnen eröffnet zu haben.

Ich will immerhin, an der Hand von *Loebs* Monographien, den Versuch wagen, Ihnen in aller Kürze einige der wichtigsten

Resultate von allgemein-biochemischem Interesse zu skizzieren, wie sie sich aus *Loebs* eigenen Arbeiten, sowie aus denjenigen von *O.* und *R. Hertwig*, *Morgan*, *Herbst*, *Yves-Delages*, *Bataillon*, *Mathews* und sehr vieler anderer auf diesem Gebiete ergeben haben.

Es stellte sich bald heraus, daß, wenn die Entwicklung unbefruchteter Seeigeleier durch hypertonische Magnesiumchloridlösungen in Gang gebracht wird, es sich dabei keineswegs nur um eine spezifische Ionenwirkung handelt. Jede beliebige, an sich nicht zu giftige Lösung, deren osmotischer Druck um etwa 50% höher liegt als derjenige des Seewassers, kann unter geeigneten Versuchsbedingungen Parthenogenese auslösen; auch braucht es sich nicht gerade um Elektrolyte zu handeln, so ist z. B. auch Zuckerlösung wirksam. Die entwickelungserregende Wirkung einer hypertonischen Lösung kann aber auch durch längeres Verweilen in sauerstoffreiem Seewasser, ferner in solchem, das kleine Mengen von Cyankalium, Chloralhydrat, von Säure oder Alkali enthält, ausgelöst werden. »Man gewinnt den Eindruck,« sagt *Loeb*[1]), »daß Säuren und Alkalien ganz allgemein die Entwicklung unbefruchteter Eier anzuregen imstande sind. Die Behandlung der Eier mit hypertonischer Lösung ist, wie es scheint, nur ein Eingriff von sekundärer Bedeutung, der dazu dient, die Oxydationsvorgänge in die richtigen Bahnen zu leiten.« Über diese letzteren wissen wir nun allerdings nicht sehr viel. Auffallend sind immerhin die Befunde von *Warburg*[2]), sowie von *Meyerhof*[3]), die in Neapel festgestellt haben, daß das befruchtete oder unbefruchtete Seeigelei in einer hypertonischen Lösung oder einer reinen Kochsalzlösung unvergleichlich mehr Sauerstoff verbrauchen kann als im Seewasser und daß auch OH-Ionen sowie Spuren von Kupfer, Silber oder Gold die Atmung der Eier um viele hundert Prozent steigern. Auch eine Temperaturerhöhung kann die Parthenogenese einleiten usw. Sie

1) J. Loeb, Handb. d. Biochemie **2**, I, 95 (1910).

2) O. Warburg (Zool. Station Neapel), Z. f. physiol. Chemie **57**, 1 (1903); **60**, 443 (1909); **66**, 305 (1910).

3) O. Meyerhof (Zool. Station Neapel), Biochem. Z. **33**, 291 (1911); **35**, 246, 316, 480 (1911).

sehen also, es kann dies durch vorsichtige Eingriffe der allerverschiedensten Art geschehen, und es liegt wirklich nahe, den Ablauf des Entwickelungsvorganges im Ei mit dem Ablaufen eines Spielwerkes zu vergleichen, das seine Melodie stets in gleicher Weise zutage fördert, wie immer auch der Eingriff beschaffen ist, durch den der Hebel umgelegt und die aufgezogene Spiralfeder freigegeben wird.

Befruchtungsmembran.

In einem wesentlichen Punkte jedoch schien der parthenogenetische Entwicklungsvorgang von dem natürlichen verschieden zu sein: in dem Vorgange der Membranbildung. Sobald ein Spermatozoon in das Seeigelei eindringt, bildet dasselbe bekanntlich eine »Befruchtungsmembran«, — anscheinend als Folge eines Verflüssigungsvorganges im Ei, durch den eine Oberflächenlamelle abgehoben wird. Bei der durch hypertonische Lösungen eingeleiteten Parthenogenese blieb nun diese Membranbildung aus. *Loeb* hat jedoch nunmehr eine Methode gefunden, um auch bei dem parthenogenetischen Entwicklungsvorgange eine Membranbildung zu erzielen. Es gelingt dies dadurch, daß man dem Seewasser eine kleine Menge einer Fettsäure (Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure u. dgl.) zusetzt, die Eier kurze Zeit hineinbringt und dann wieder in normales Seewasser überträgt. Bringt man solche Eier einige Minuten nach der künstlichen Membranbildung in hypertonisches Seewasser, so geht die Kernteilung vor sich und die Eier entwickeln sich mit derselben Geschwindigkeit zu normalen Larven, als ob sie mit Samen befruchtet worden wären. Statt einer Fettsäure kann man auch jedes beliebige andere fettlösende Mittel verwenden: So hat z. B. *Hertwig* mit Chloroform, *Herbst* mit Benzol, Xylol und Toluol gearbeitet. Auch Mittel, welche Cytolyse verursachen, wie Saponin, Digitalin, gallensaure Salze sind bei vorsichtiger Anwendung befähigt, Membranbildung und Parthenogenese auszulösen. Der Anstoß zur Entwicklung des Eies scheint dabei auf der Verflüssigung eines Lipoides an der Oberfläche zu beruhen und *Loeb* meint, daß auch der Spermakopf vielleicht derartige lipoidverflüssigende Substanzen enthalten könnte.

Die Auslösung einer parthenogenetischen Entwicklung scheint bisher nur bei niederen Tieren (insbesondere bei Echinodermen, Mollusken, Anneliden und Insekten) gelungen zu sein. Bei Wirbel-

tieren ist man, soviel ich weiß, bisher über die ersten Furchungsstadien nicht hinausgekommen. Jedenfalls aber sehen Sie, daß diese Forschungsrichtung, wenn sie auch nicht alle Hoffnungen, die ihr zugeflogen kamen, zu erfüllen vermochte, immerhin der Natur manches Geheimnis abzuringen imstande war.

XVI. Vorlesung.

Weibliche Sexualorgane.

Innere Sekretion d. weiblichen Keimdrüsen.

Gestatten Sie mir, Ihnen in der heutigen Vorlesung zunächst die wichtigsten Tatsachen vorzuführen, aus denen auf die Existenz einer inneren Sekretion der weiblichen Keimdrüsen[1]) geschlossen werden kann.

Kastration.

Es ist da vor allem die längstbekannte Tatsache der Atrophie bzw. der mangelhaften Ausbildung des Uterus nach vollzogener Kastration zu erwähnen. Im Zusammenhange damit steht bei kastrierten Frauen ein Ausfall jener periodischen Veränderungen im Bereiche der Genitalorgane, welche in den menstruellen Blutungen zum Ausdrucke gelangen.

Ich habe in der vorigen Vorlesung erwähnt, daß die Frühkastration männlicher Individuen eine Fortdauer infantiler Charaktere, nicht aber das Einsetzen andersgeschlechtlicher Zeichen zu bedingen pflegt. Dagegen kann beim weiblichen Geschlechte die Exstirpation der Keimdrüsen offenbar das Einsetzen heterosexueller Merkmale, welches sich aus der hermaphroditischen Uranlage des Geschlechtsapparates ungezwungen erklärt, zur Folge haben. So hat man z. B. bei Hirschen beobachtet, daß ältere, steril gewordene Weibchen ebenso wie solche mit erkrankten Ovarien zur Geweihbildung neigen. Diese gehört aber hier zu den ausgesprochenen männlichen Sexualcharakteren:

---

1) **Literatur über die innere Sekretion weiblicher Sexualdrüsen:** A. Löwy, Ergebn. d. Physiol. **2**, 130—146 (1903). W. M. Bayliß und E. H. Starling, ibid. **5**, 684—690 (1906). Boruttau, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, 39—43 (1907). Sellheim, ibid. **2**, 100—104 (1907). Swale-Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 504—588 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion 326—377, (1910). (Ausführliches Literaturverzeichnis.)

die Geweihe sind typische männliche Kampforgane, welche ihre völlige Reife erst vor Beginn der Brunstperiode erlangen und einige Zeit nach Beendigung derselben wieder abgeworfen werden[1]). Doch ist dergleichen durchaus nicht die Regel; so fanden *Tandler* und *Helly*[2]) bei ihren Untersuchungen über den Einfluß der Frühkastration auf die Körperform des Rindes, daß der weibliche Kastrat sich in seiner Körperform durchaus nicht dem männlichen Typus nähert.

Transplantation der Ovarien.

Der Beweis für die innere Sekretion der Ovarien ist nun durch eine lange Reihe glücklich durchgeführter Ovarialtransplantationen geführt worden. *Knauers* Tierversuche zeigen, daß die Entfernung der Ovarien das Vorkommen von Brunstperioden verhindert, daß sich dieselben aber wieder einstellen, wenn Ovarialgewebe in die Muskulatur des betreffenden Individuums implantiert wird. *Halban* exstirpierte bei Pavianen, welche eine der menschlichen ähnliche Menstruation besitzen, die Ovarien und verpflanzte sie unter die Bauchhaut, woselbst sie unter Erhaltung ihrer normalen Struktur einheilten; interessanterweise blieb die Menstruation hier erhalten, um sogleich auszubleiben, wenn die eingeheilten Ovarien später entfernt wurden. Sogar die Implantation artfremder Ovarien ist gelegentlich gelungen. So sah *Bucura*[3]) den Eierstock eines Meerschweinchens bei einem kastrierten Kaninchen sich in funktionstüchtigem Zustande erhalten, indem die Follikel darin zur Reife gelangten und die Kastrationsatrophie des Uterus ausblieb. Dagegen waren Versuche mit Injektion von Ovarialextrakten kaum von Erfolg begleitet, wenngleich es dadurch gelegentlich bei Hündinnen gelungen sein soll, gewisse Zeichen der Brunst (Schwellung der Vulva u. dgl.) zu erzeugen[4]).

Schöne und deutliche Erfolge sind durch die Ovarientransplantation auch beim Menschen erzielt worden. So gelang es z. B. bei einem an Amenorrhoe leidenden Mädchen durch Trans-

1) Röhrig, Arch. f. Entwicklungsmech. **8—11** (1899—1901).
2) J. Tandler und K. Helly, Arch. f. Entwicklungsmech. **31**, 289.
3) K. Bucura, Zeitschr. f. Heilk. **28**, 185 (1907).
4) Vgl. Swale-Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 505 (1910). F. H. Marshall und W. A. Jolly, Quart. Journ. of Physiol. **1**, 115, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 718 (1909) u. a.

plantation des Ovariums einer anderen Frau in ihren Fundus uteri regelmäßige Menstruation zu erzeugen. Bei einer anderen Frau, der beide Ovarien exstirpiert worden waren, versuchte man, das eine (anscheinend noch gesunde) Ovarium in die Bauchwand zu implantieren; später stellten sich bei dieser Patientin vaginale Blutungen von menstruellem Charakter, verbunden mit einer schmerzhaften Schwellung des implantierten Ovariums, ein. Bei einer Patientin, der, nach Exstirpation beider Ovarien, ein kleines Stück Ovarialgewebe in den Oberschenkel implantiert worden war, blieb das ganze Heer von Ausfallserscheinungen, welche man im Anschlusse an die doppelseitige Kastration zu sehen gewohnt ist, aus; die Menstruation war erhalten und das Geschlechtsleben blieb sonach in objektiver und subjektiver Hinsicht intakt[1]).

Eine vieldiskutierte Frage ist diejenige nach dem Einflusse des Ovariums auf die Eifixation; ein solcher wird z. B. aus einer Beobachtung *L. Fränkels* erschlossen, derzufolge bei einem Kaninchen, dem das Ovarium wenige Tage nach der Kopulation exstirpiert worden ist, die Eifixation im Uterus ausbleibt[2]).

Innere Sekretion des Corpus luteum.

Born und der Gynäkologe *Fränkel*[3]) haben die Lehre von einer inneren Sekretion des Corpus luteum energisch vertreten. Der letztere beobachtete, daß, wenn man beim Kaninchen alle Corpora lutea durch Ausbrennen zerstört, dieser Eingriff das Zustandekommen der Gravidität verhindert, ebenso den Eintritt der Brunst, daß er eine regressive Metamorphose des Uterus veranlaßt usw., während Brandwunden an anderen Stellen des Ovariums angeblich diese Folgen vermissen lassen. Heute dürfte jene Lehre, welche die innersekretorischen Vorgänge ausschließlich in die Corpora lutea verlegen wollte und den Ausgangspunkt für zahlreiche Untersuchungen gebildet hat, von der großen Mehrzahl der Gynäkologen verlassen zu sein; auch scheinen *Fränkels* Versuche, Anomalien der Menstruation, Gravidität und Laktation durch »Luteintabletten« aus den gelben Körpern von Kuhovarien therapeutisch zu beeinflussen, wohl im großen und ganzen

1) Cramer, Pankow, Kayser, Tuffier und Chapman (Brit. med. Journ. 1910, 1543) u. a.

2) L. Fränkel und F. Cohn, Anat. Anzeiger **20**, 294 (1901).

3) L. Fränkel, Arch. f. Gynäkol. **68**, 438 (1903) und Zentralbl. f. Gynäkol. **28**, 621 (1904).

nicht sehr viel Anklang gefunden zu haben. Es hat ferner z. B. *Mandl* gezeigt, daß bei einem Tiere, dem man ein Ovarium zwei Tage post coitum ganz exstirpiert, das andere unter die Haut implantiert hat, eine Gravidität ungestört zu Ende gehen kann, trotzdem es unter diesen Verhältnissen in dem transplantierten Ovarium gar nicht zur Bildung eines Corpus luteum kommt. Doch fehlt es auch gegenwärtig nicht an Stimmen zugunsten einer innersekretorischen Bedeutung der Corpora lutea[2]). Der gegenwärtige Stand dieser Lokalisationsfrage wird meines Erachtens von *Tandler*[3]) in folgender Weise zutreffend charakterisiert: »Der innersekretorische Anteil wird beim Manne repräsentiert durch die interstitiellen, die Leydigschen Zellen, bei der Frau durch die analogen Zellen des Stroma ovarii, bzw. der Follikel und durch jene des Corpus luteum. Von diesen innersekretorischen Elementen sind meiner Ansicht nach alle funktionellen und morphologischen Veränderungen des Körpers, welche wir als Folgeerscheinungen physiologischer und pathologischer Vorgänge an den Geschlechtsdrüsen zu bezeichnen gewohnt sind, und außerdem die normale Entwicklung und Reifung der Geschlechtsdrüsen abhängig.«

Sensibilisierung d. Uterusschleimhaut durch das Corpus luteum.

In einer durchaus originellen Weise hat kürzlich *Leo Loeb*[4]) den Beweis für eine innere Sekretion des Corpus luteum zu erbringen versucht. Nach den Untersuchungen dieses Forschers gelingt es nämlich bei Meerschweinchen und Kaninchen unter gewissen Bedingungen, die Bildung mütterlicher Plazenten künstlich durch mechanische Reize auszulösen. Als solche können z. B. tiefe Einschnitte in den Uterus dienen. Es genügt jedoch unter Umständen auch, einfach Fremdkörper, z. B. dünne Glasröhrchen, in das Lumen des Uterus einzuführen, um eine Umwandlung der uterinen Schleimhaut in eine mächtige

1) L. Mandl, Festschr. f. Chrobak, 344 ff. (1903).

2) P. Bouin et P. Ancel, C. R. Soc. de Biol. **66**, 505, 605, 689 (1909). L. Loeb, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 203 (1910), vgl. auch Jardry, Drevet, Lambert, Jahresber. f. Tierchemie **37**, 513 (1907).

3) J. Tandler, Wiener klin. Wochenschr. 1910, 460.

4) L. Loeb, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 203 (1910) und Medical Record. June 25, 1910. Daselbst auch weitere Literatur. Vgl. auch Arch. f. Entwicklungsmech. **32** und Journ. of the Amer. med. Soc. **53** (1910).

Lage von mütterlichem Plazentargewebe herbeizuführen; es gelingt also leicht, die Wirkung des Eies durch indifferente Fremdkörper nachzuahmen. Doch soll dabei eine »Sensibilisierung« der Uterusschleimhaut durch die intakte Funktion des Corpus luteum Vorbedingung sein. Da nun aber anscheinend gezeigt werden konnte, daß eine solche Abhängigkeit des Uterus vom Corpus luteum auch nach erfolgter Transplantation des ersteren weiter besteht, glaubt *Loeb* dadurch mit Sicherheit den Nachweis erbracht zu haben, »daß das Corpus luteum eine Substanz bereitet, die durch die zirkulierenden Körperflüssigkeiten dem Bindegewebe der uterinen Schleimhaut zugeführt wird, sich mit diesem in spezifischer Weise bindet, und daß dann in dieser chemisch-sensibilisierten Schleimhaut durch mechanische Reize die mütterliche Plazentabildung bewirkt wird«.

Einfluß der Ovarien auf die Farbe der Nachkommenschaft.

Ein sehr eleganter Beweis für die Funktion transplantierter Ovarien ist von *Guthrie* erbracht worden, indem er zeigen konnte, daß durch die überpflanzten Organe bei reinrassigen weißen oder schwarzen Hühnern die Farbe der Nachkommenschaft beeinflußt wird: Transplantiert man einer schwarzen Henne das Ovarium eines weißen Individuums und bringt sie dann mit einem schwarzen Hahn zusammen, so erhält man neben rein schwarzen Jungen auch solche mit weißen Füßen. Transplantiert man einer weißen Henne das Ovarium einer schwarzen Henne und belegt sie mit einem weißen Hahn, so ist die Mehrzahl der Nachkommen gefleckt[1]).

Parabiose von Männchen und Weibchen.

Die vielfach verbreitete Meinung, daß zwischen »männlichen und weiblichen Säften« ein fundamentaler Widerstreit bestehe, ist dadurch widerlegt worden, daß transplantierte Ovarialanlagen aus weiblichen Raupen sich in kastrierten männlichen Raupen zu völlig normalen Ovarien entwickelt haben[2]). Auch ist das Kunststück gelungen, Mäuse verschiedenen Geschlechtes in Parabiose derart miteinander zu vereinigen, daß

1) C. C. Guthrie, VII. internat. Physiologenkongreß, Heidelberg 1907, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 486 (1907).

2) Meisenheimer, Zool. Anz. **35**, 15. Febr. 1910, zit. n. Biochem. Zentralbl. **1910**, Nr. 68.

dieselben in ausgezeichnetem Ernährungszustande monatelang ihre Säfte untereinander austauschten[1]).

Beziehungen d. Mamma zum Genitalapparate.

Besonderes Interesse ist den physiologischen Beziehungen der weiblichen Brustdrüse zum Genitalapparate[2]) entgegengebracht worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Wachstum der Mammae nicht sowohl vom Uterus als von den Ovarien beeinflußt wird. Das vielfach beobachtete periodische Anschwellen der Brustdrüsen bei der Menstruation der Frauen und bei der Brunst mancher Tiere weist gleichfalls deutlich auf einen Zusammenhang mit den Ovarien hin.

Es fragt sich nun aber auch, durch welche Momente die wichtigste physiologische Veränderung der Milchdrüse, die Schwangerschaftshypertrophie derselben, ausgelöst wird.

Der bekannte Versuch von *Goltz* und *Ewald*, welche eine Hündin, der das ganze Lumbosakralmark exstirpiert worden war, in normaler Weise gebären und dem Geschäfte der Säugung obliegen sahen, hatte bereits den Gedanken nahe gelegt, daß der Zusammenhang zwischen Geschlechtsorganen und Brustdrüsen kein nervöser, sondern ein chemischer ist. Durch Versuche *Ribberts*[3]), der bei einem Meerschweinchen eine in die Nähe des Ohres transplantierte Brustdrüse am Ende der Schwangerschaft Milch sezernieren sah, sowie durch ähnliche Versuche, die an Kaninchen[4]) in bezug auf die vollständige Isolierung der Brustdrüse von jedem nervösen Zusammenhange mit den Genitalien angestellt worden sind, ist eine solche chemische Korrelation zur Gewißheit geworden. Man hat sich zwar vergebens bemüht, eine Funktionshypertrophie der Milchdrüse durch Injektion des Blutes trächtiger Tiere künstlich zu produzieren[5]); doch ist diese Lücke in der physiologischen Beweisführung durch ein merkwürdiges Naturexperiment inzwischen

1) B. Morpurgo, Arch. di Fisiol. **6**, 27, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, 61 (1910).

2) **Literatur über Auslösung der Milchsekretion:** Basch, Ergebn. d. Physiol. **2**, 130—146 (1903).

3) Ribbert, Arch. f. Entwicklungsmech. 1898.

4) M. Pfister, Beitr. z. Geburtsk. u. Gynäkol. **5**, 441 (1901).

5) Knöpfelmacher, Jahrb. f. Kinderheilk. **56**, 791 (1902), vgl. auch G. d'Errico, La Pediatria 1910, Nr. 4.

ausgefüllt worden. Dasselbe betrifft die zusammengewachsenen Schwestern Blazek, von denen die eine gravid geworden war und in normaler Weise ein Kind zur Welt gebracht hatte, worauf auch in den Brustdrüsen der nicht graviden Schwester eine deutliche Milchsekretion festgestellt werden konnte. Offenbar handelt es sich hier um zwei in Parabiose lebende Individuen und ist durch das gemeinsame Blut der zur Auslösung der Laktation nötige Reizkörper von der Schwangeren aus auf die Brustdrüse des zweiten Individuums übertragen worden[1]).

Ein solcher Reizstoff (»Hormon«) könnte nun etwa aus dem Ovarium, dem Uterus, der Plazenta oder aber aus dem Fötus stammen. *Halban*, der das in dieser Richtung zur Verfügung stehende große klinische Material sorgfältig gesichtet hat, ist zu dem Schlusse gekommen, daß nicht etwa das Ovarium oder der Uterus, sondern vielmehr die Plazenta als Quelle des »Hormons« in Betracht kommt. Auch der Fötus soll nicht ausschlaggebend sein; denn auch in jenen Fällen, wo dieser längst abgestorben war oder gar, wie bei Molenschwangerschaft, ganz gefehlt hatte, traten die Schwangerschaftsveränderungen der Mamma auf. Auch hat *Halban*[2]) die Frage, warum die Sekretion der Brustdrüsen erst nach der Geburt einsetzt, dahin beantworten wollen, daß nicht die Entfernung des Fötus, sondern die Ausstoßung der Plazenta für die Auslösung des Sekretionsreizes das Wesentliche sei.

Andererseits aber ist es *Starling* und Miss *Lane-Claypon*[3]), welche jungfräulichen Kaninchen in zahlreichen Versuchen Extrakte aus Ovarien, Plazenten, Uterusschleimhaut und Föten injizierten, in einigen Fällen gelungen, durch die Auszüge aus den letzteren eine Hyperplasie des sezernierenden Drüsengewebes zu erzeugen. Man hat die Beweiskraft dieser Versuche durch verschiedene Argumente, insbesondere aber auch durch den Hinweis bekämpft, daß ähnliche Veränderungen auch durch die Brunst hervorgerufen werden können. Andererseits sind *Starlings* Befunde inzwischen von *Foà*[4]), sowie auch von *Biedl* und *König*-

1) K. Basch (Prag), Deutsche med. Wochenschr. **21**, 987 (1910).
2) J. Halban, Arch. f. Gynäkol. **75**, 406 ff. (1905).
3) Lane-Claypon und E. H. Starling, Proc. Roy. Soc. **77**, 505 (1906).
4) C. Foà, Arch. di Fisiol. **5**, 520, 621 (1908).

stein[1]) im wesentlichen bestätigt worden. »In unseren Versuchen«, sagt *Biedl*[2]), »zeigte es sich, daß bei jungfräulichen Kaninchen weder die wiederholte intraperitoneale Injektion von Plazentaextrakten, noch die Implantation frischer Kaninchenplazenta in die Bauchhöhle irgendwelche histologische Veränderungen in der Brustdrüse hervorrufen. Bei allen jenen virginalen Tieren, welche Embryonenextrakte intraperitoneal injiziert erhielten oder denen ein bis mehrere Kaninchenembryonen intraperitoneal implantiert wurden, fand sich eine mehr oder minder starke Entwicklung der Brustdrüsen ... Die experimentelle Prüfung weist somit entgegen der Deduktion von *Halban* den Fötus als die Quelle des wachstumserregenden Hormons der Brustdrüse nach.«

Nun ist es aber kürzlich *R. Lederer* und *E. Przibram*[3]) im Wiener serotherapeutischen Institute geglückt, einen deutlichen Einfluß von Plazentaextrakten auf die Milchsekretion darzutun. Durch Einführung eines dünnen Katheters in den Ausführungsgang der Brustdrüse einer Ziege ist es ihnen gelungen, einen kontinuierlichen Milchstrom zu erhalten und die in der Zeiteinheit abgesonderte Milchmenge an einem kalibrierten Steigrohre zu messen. Es konnte so nachgewiesen werden, daß die intravenöse Injektion frischer Plazentaextrakte die Milchsekretion zu steigern vermag. Da Plazentaextrakt, in größeren Dosen injiziert, neben einer gesteigerten Milchsekretion auch Speichelfluß und vermehrte Peristaltik bewirkt, läge es sehr nahe, dabei an eine Wirkung des Cholins bzw. eines Umwandlungsproduktes desselben (des »Vasodilatins«) zu denken, wenn die Autoren nicht ausdrücklich hervorheben würden, daß es sich um eine für die Plazenta organspezifische Wirkung handelt, und daß Plazentaextrakte durch längeres Stehenlassen oder einstündiges Erwärmen auf 65° diese Wirkung einbüßen.

Neueste Untersuchungen von *Aschner* und *Grigoriu*[4]) sprechen

---

1) A. Biedl und R. Königstein, Zeitschr. f. exper. Pathol. **8**, 358 (1910).

2) A. Biedl, Innere Sekretion, S. 343 (1910).

3) R. Lederer und E. Przibram, VIII. internat. Physiologenkongreß Wien 1910; Pflügers Arch. **134**, 531 (1910) (vgl. dort die Literatur).

4) B. Aschner und Chr. Grigoriu (Klinik Schauta, Wien), Arch. f. Gynäkol. **94**, H. 3 (1911).

aber dagegen, daß die beobachtete Wirkung von Plazentaextrakten u. dgl. auf die Milchsekretion wirklich spezifisch ist. Es gelang den Genannten, durch Extrakte aus Plazenta, Föten und aus Ovarien bei virginalen Tieren Hypertrophie der Brustdrüse sowie Milchsekretion hervorzurufen. Bei milchfreien Muttertieren, die früher einmal laktiert hatten, genügt vielleicht jedes Lymphagogum, um Milchsekretion auszulösen. Man wird daher, wie ich glaube, vorderhand gut daran tun, die weitere Entwicklung der Frage abzuwarten und aus Befunden der erwähnten Art keine allzuweit gehenden physiologischen Schlüsse zu ziehen. Eine auffallend konstante galaktagoge Wirkung ist ferner kürzlich von *Schäfer*[1]) mit Hypophysenextrakten erzielt worden.

Neuere Untersuchungen haben übrigens gezeigt, daß die Gravidität keine notwendige Vorbedingung für die Laktation darstellt. Auch dem Saugakte kommt ein bedeutender Einfluß auf die Funktion der Brustdrüse zu[2]). Es ist ferner bei Kaninchen gelungen, durch Yohimbin nicht nur eine Hyperämie der Geschlechtsorgane, sondern auch eine stärkere Entwicklung der Brustdrüsen zu erzeugen[3]).

Welcher Art der Vorgang ist, welcher durch die hypothetische Hormonwirkung in den Milchdrüsen ausgelöst wird, ist unbekannt. Aus den im Laboratorium *Hofmeisters* von *Hildebrandt*[4]) ausgeführten Untersuchungen geht hervor, daß der Eiweißabbau, insoweit ein solcher in einer vermehrten Tätigkeit autolytischer Fermente zum Ausdrucke gelangt, in der sezernierenden Drüse vermehrt ist; es wurde dies in dem Sinne gedeutet, daß von dem wachsenden Ei ein den autolytischen Zerfall innerhalb der Milchdrüsenzellen hemmender Impuls ausgeht, der nach Elimination des Embryos wegfällt.

Während die Ovarien durch ihre innere Sekretion für die normale Entwicklung der Mamma zu einem funktionsfähigen Organe offenbar notwendig sind, sind sie für die Fähigkeit der ent-

1) E. A. Schäfer und K. Mackenzie, Proc. Roy. Soc. **84**, H. 568, Serie B, S. 16, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, Nr. 252.

2) H. Cramer, Münchener med. Wochenschr. 1909, 1521.

3) W. Cramer und F. H. Marshall (Edinbourgh), The Journ. of Economic Biology 1908.

4) P. Hildebrandt, Hofmeisters Beitr. **5**, 463 (1904).

wickelten Drüsen, Milch zu produzieren, sicherlich nicht unentbehrlich. Erfahrungen an Tieren und Menschen lehren sogar, daß ein Ausfall der Ovarienfunktion die Milchproduktion eher zu steigern vermag. Die durchschnittliche Milchleistung der Kühe scheint durch die Kastration im allgemeinen erhöht zu werden, wobei die Milch durch einen vermehrten Fettgehalt ausgezeichnet ist[1]).

Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel.

Man hat sich vielfach bemüht, eine Beziehung von Stoffwechselvorgängen zu der Funktion der weiblichen Keimdrüse festzustellen[2]). Man hatte, da ein Ausfall der letzteren mit einer gewissen Neigung zum Fettansatze einhergeht, erwartet, eine Herabminderung des Gaswechsels nach der Kastration zu finden. Doch ist durch die bisher vorliegenden Versuche (ich nenne insbesondere diejenigen von *Löwy* und *Richter*, *Lüthje*, *Leo Zuntz*, *Mc Crudden*)[3]) der eindeutige Beweis eines solchen nicht erbracht worden.

Die auffallende Besserung, welche nach *Fehlings* Entdeckung vielfach im Verlaufe der Osteomalacie nach Kastration beobachtet worden ist, hat eine umfangreiche Literatur über den Einfluß der weiblichen Keimdrüsen auf den Kalkstoffwechsel gezeitigt[4]).

Sellheim[5]) hat gefunden, daß, wenn man einem jugendlichen Individuum die Ovarien exstirpiert, das Knochenwachstum sehr stark beeinflußt wird, insofern die Verknöcherung der Epiphysenfugen an den Extremitäten, sowie auch der Nähte an den Schädelknochen auffallend verzögert erscheint. Umgekehrt bewirkt

1) H. Lejoux, Chem. Zentralbl. 1890, 586. A. Foges, Wiener klin. Wochenschr. 1908, 137. J. Roßmeißl (Tierärztl. Hochschule Wien), Biochem. Z. **16**, 164 (1909).

2) **Literatur über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 415—423 (1906). G. v. Bergmann, Handb. d. Biochemie **4**, II, 194—207 (1910).

3) F. H. McCrudden, Journ. of biol. Chem. **7**, 185 (1910).

4) Neumann und Vas, Curatolo und Taruli, Falk, Senator, Neumann, Serggio, Goldwait, Painter, Osgood u. McCrudden u. a.

5) Sellheim, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol., **2**, Heft V (1899) und Nagels Handb. d. Physiol. **2**, II, 102 ff. (1907).

Fütterung junger Hühner mit Ovarialsubstanz nach *A. Löwy*[1]) einen vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums. »Zusammenfassend ist zu sagen,« meint *v. Bergmann*[2]) bei Erörterung der einschlägigen Literaturangaben, »daß die Kastration an ganz jungen Tieren zu einer verlangsamten Verknöcherung und damit auch zu langsamerer Verkalkung führt als bei nicht kastrierten Tieren gleichen Alters; daß zweitens bei ausgewachsenen Tieren ein Einfluß der Kastration auf den Mineralstoffwechsel nicht erkennbar ist, ausgenommen in den Fällen von Osteomalacie, bei denen eine Heilungstendenz deutlich ist. Als Ausdruck dieser Heilungstendenz zieht das Skelettsystem von neuem die Mineralbestandteile an, die es infolge des osteomalacischen Krankheitsprozesses vorher verloren hatte, was bisweilen zu deutlicheren positiven Phosphor- und Kalkbilanzen im Gesamthaushalte führen kann.« In Übereinstimmung mit den letzterwähnten Befunden steht die Tendenz zu einer vermehrten Ausscheidung des Kalkes und der Phosphorsäure nach Zufuhr von Ovarialsubstanz[3]). Ich bin mir, wie ich offen eingestehen will, nicht ganz im klaren darüber, inwieweit die oben mitgeteilten Beobachtungen Widersprüche in sich bergen.

Wellenbewegungen der Lebensprozesse des Weibes.

Bekanntlich gelangt in den menschlichen Ovarien in regelmäßigen Zwischenräumen von je vier Wochen ein Ei zur Reife, und gleichzeitig mit der Vergrößerung der umgebenden Follikel vollziehen sich in den anderen Teilen des Genitaltraktes eine Reihe von »Empfangsvorbereitungen«, die dem Ei im Falle seiner Befruchtung zustatten kommen würden und die, wenn das ausgetretene Ei unbefruchtet zugrunde geht, schnell rückgängig gemacht werden. Man spricht daher nicht mit Unrecht von regelmäßigen Wellenbewegungen der Lebensprozesse des Weibes[4]), und man beobachtet, abgesehen von den im Bereiche der Geschlechtsorgane sich vollziehenden Veränderungen, periodische Schwankungen physiologischer Vorgänge, deren Maximum wenige Tage vor Beginn der Menstrualblutung gelegen ist. Derartige Schwankungen sind in bezug auf Blutdruck und Temperatur

1) A. Löwy, Ergebn. d. Physiol. **2**, 189 (1903).
2) G. v. Bergmann, l. c. S. 207.
3) Vgl. A. Löwy, Ergebn. d. Physiol. **2**, 147 (1903).
4) Vgl. Sellheim, l. c. S. 104.

dargetan worden; in bezug auf den respiratorischen Gaswechsel dagegen werden sie, wie *Leo Zuntz*[1]) gezeigt hat, vermißt. Anscheinend handelt es sich in erster Linie um vasomotorische Prozesse. Es wird behauptet, daß es bei Frauen im Klimakterium, deren Temperatur keine rhythmischen Wellenbewegungen mehr zeigt, durch »Oophorin«-Zufuhr angeblich gelingen soll, dieselben wieder hervorzurufen[2]). Interessant sind neuere Beobachtungen von *J. Neumann* und *Herrmann*[3]), aus denen hervorgeht, daß der Lipoidgehalt des Blutes (kenntlich an einer Trübung des Alkoholextraktes durch Wasserzusatz) beim geschlechtsreifen Weibe und bei der Hündin zyklischen Schwankungen unterliegt. Zur Zeit der Menstruation bzw. der Brunst findet sich eine Verminderung des Lipoidgehaltes, während Klimakterium, Kastration ebenso wie auch Schädigung der Ovarien durch Röntgenbestrahlung Lipoidämie herbeiführt; auch die physiologische Gravidität hat Lipoidämie zur Folge, was auf einen im Verlaufe derselben sich einstellenden zeitweiligen Funktionsausfall des Follikelapparates der Keimdrüse bezogen werden könnte. Was die Natur der in Rede stehenden Lipoide betrifft, scheint es sich einerseits um Cholesterinester, andererseits um Phosphatide zu handeln.

Giftigkeit von Ovarialextrakten.

Einem ganz anderen Kapitel gehören offenbar die zahlreichen Angaben über giftige Substanzen an, welche namentlich von französischen Autoren[4]) in den Extrakten aus den Sexualdrüsen der verschiedensten Wirbeltiere gefunden worden sind und deren Injektion bei den Versuchstieren schwere Krankheitserscheinungen, eventuell den Tod herbeiführen soll. Bei Schilderung der Symptome kehren Angaben über Blutdruckerniedrigung regelmäßig wieder. *Biedl*[5]) hat bei Prüfung in verschiedener Weise

1) L. Zuntz, Arch. f. Gynäkol. **78**, 106 (1906).

2) v. d. Velde, Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung. Jena 1908.

3) J. Neumann und E. Herrmann (Inst. Weichselbaum und Klinik Schauta, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **24**, Nr. 12 (1911), vgl. auch die Diskussion, ibid. **24**, Nr. 14.

4) Loisel, Lambert, Hallion, Livon, Linossier u. a., vgl. auch Patta, Arch. di farmacol. 1907.

5) A. Biedl, Innere Sekretion 358, (1910).

bereiteter Extrakte aus Ovarien niemals spezifische hämodynamische Wirkungen wahrgenommen, vielmehr nur uncharakteristische Effekte, welche auf das Vorhandensein gerinnungsbefördernder Substanzen in diesen Extrakten hindeuteten. Dagegen bezeichnet neuerdings *Schickele*[1]) (auf Grund seiner im *Hofmeisterschen* Institute sowie in der Straßburger Frauenklinik ausgeführten Untersuchungen) als charakteristische Wirkung einer intravenösen Injektion von Preßsäften und Extrakten aus Ovarien, Corpus luteum und Uterus: neben einer intensiven Blutdrucksenkung eine Hemmung der Blutgerinnung, Auftreten von Krämpfen, von vermehrter Darmperistaltik und Harnentleerung. Ich vermag mich des Eindruckes nicht zu erwehren, daß das meiste von dem, was hier beobachtet worden ist, in das große Kapitel durchaus unspezifischer Wirkungen des Cholins und seiner Umwandlungsprodukte gehören dürfte.

Stoffaustausch zwischen Mutter und Fötus.

Wir verlassen nunmehr die Frage der innersekretorischen Funktion der weiblichen Keimdrüse, um wenigstens einen Blick auf das Problem des Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus zu werfen. Wenn Sie die diesen Gegenstand betreffenden Monographien von *Leo Zuntz*[3]) und etwa *Bruno Wolffs*[4]) Abhandlung über die Chemie des Fruchtwassers zur Hand nehmen, werden Sie über die Fülle der hier bereits geleisteten Detailarbeit sicherlich erstaunt sein. Wenn ich aber nunmehr aus dieser Menge von Einzelbeobachtungen herauszuschöpfen versuche, was mir sicherer Gewinn von allgemein-biologischem Interesse zu sein scheint, sehe ich mit Unbehagen, wie die Materie mir förmlich unter den Händen zerrinnt. Ich werde Sie (ich weiß wirklich nicht, ob meine Auffassung oder die Natur des Gegenstandes daran schuld ist) bitten müssen, hier mit Wenigem vorlieb zu nehmen.

Daß einfache Salze, wie Jodkali oder salicylsaures Natron, die Plazenta leicht passieren, und daß dieselbe dem Durchtritte

---

1) G. Schickele (Physiol.-chem. Inst. u. Frauenklinik Straßburg), Münchener med. Wochenschr. **1911**, 123.

2) Vgl. H. Busquet et V. Pachon, C. R. Soc. de Biol. **68**, 223 (1910).

3) L. Zuntz, Ergebn. d. Physiol. **7**, 403—443 (1908) und Handb. d. Biochemie **4**, II, 93—103 (1910).

4) B. Wolff, Handb. d. Biochemie **3**, I, 709—741 (1910).

einer kolloidalen Lösung von Silber oder von Kieselsäure Widerstand leistet[1]), ist eigentlich selbstverständlich. Vereinzelte Beobachtungen eines Überganges von Antitoxinen und Agglutinen von der Mutter auf den Fötus scheinen dafür zu sprechen, daß dieser Widerstand kein absoluter ist. Es erinnert dies an das Verhalten des Darmepithels, von dem wir wissen, daß es zum mindesten bei jugendlichen Individuen unter Umständen auch für unzersetztes Eiweiß durchgängig sein kann[2]). Man wird aber vermuten dürfen, daß dies, ebenso wie für den Darm, den Ausnahmsfall bildet, und daß das Eiweiß die Plazenta im allgemeinen nur im abgebauten Zustande passiert[3]).

Daß eine gewisse Analogie zwischen dem resorbierenden Darmepithel und dem Epithel der Plazentarzotten besteht, scheint auch aus *Hofbauers* Beobachtungen über Fettresorption in der Plazenta hervorzugehen. Es macht den Eindruck, als ob das Fett bei der Resorption eine Spaltung erleiden würde. Zum mindesten war nach Verfütterung von Fett, das mit Sudan oder Alkanna gefärbt war, an gravide Individuen der Farbstoff zwar im mütterlichen Fette nachweisbar, dagegen waren die Fetttröpfchen in den Chorionzotten und in den Depots des Fötus stets ungefärbt. Der Übergang von Fett von der Mutter auf die Frucht ist an trächtigen Meerschweinchen dargetan worden, indem man denselben Kokosfett beigebracht hat und die (für diese Fettart charakteristische) Laurinsäure in den Föten nachwies.

Daß umgekehrt auch kolloidale Produkte vom Fötus an das mütterliche Blut abgegeben werden können, ersehen wir aus den Versuchen von *Kreidl* und *Mandl*[4]), welche zeigen konnten, daß der fötale Organismus bereits während des intrauterinen Daseins auf eine Vorbehandlung mit einer körperfremden Blutart mit der Bildung spezifischer Hämolysine reagiert und dieselben zum Teil an die Mutter abgibt.

1) J. Hofbauer, Grundzüge einer Biologie der menschlichen Plazenta. W. Braumüller. 1905.

2) F. Ganghofner und J. Langer, Münchener med. Wochenschr. 1904, 1501.

3) Ascoli, Z. f. physiol. Chemie **36**, 498 (1902).

4) A. Kreidl und L. Mandl (Physiol. Inst. d. Wiener Universität), Sitzungsber. d. Wiener Akad. **113**, III, Juli 1904.

Für korpuskuläre Elemente, selbst für solche von ultramikroskopischen Dimensionen, scheint die Plazenta undurchdringlich zu sein. Es geht dies aus Beobachtungen hervor, die *Oshima*[1]) unter *Kreidls* Leitung ausgeführt hat. Nach reichlicher Fettfütterung finden sich (*Neumanns*[2]) Beobachtungen zufolge) im Blute ultramikroskopische Partikelchen, die als resorbierte Fetteilchen anzusehen sind. Bei Untersuchung des Blutes von Föten verschiedener Tiergattungen erwies sich nun der Blutbefund des Embryo ganz unabhängig von demjenigen der Mutter, und auch wenn das Serum der letzteren mit ultramikroskopischen Fetteilchen förmlich überschwemmt war, konnte ein Übertritt derselben in das fötale Blut ausbleiben.

Daß die Chorionzotten auch bei der Eisenassimilation eine Rolle spielen, folgt aus der Tatsache, daß mütterliche Erythrocyten an der Oberfläche der Zotten zugrunde gehen und daß das darin enthaltene Eisen im Chorionepithel mikrochemisch nachweisbar wird[3]).

Fruchtwasser.

Es ist von jeher viel über die Frage diskutiert worden, ob die Amnion- und Allantoisflüssigkeit ein kindliches oder ein mütterliches Produkt oder aber ein Gemisch beider sei. Viele Autoren sind heute der Meinung, die alleinige, direkte Quelle dieser Flüssigkeiten wäre der Embryo, welcher befähigt ist, dieselben vermöge seiner vitalen Tätigkeit zu produzieren[4]). Man nimmt vielfach an, daß diese Flüssigkeiten, zum mindesten ihrer Hauptmenge nach, als Harn von der fötalen Niere sezerniert werden; es ist zweifellos, daß dieselben erhebliche Mengen nicht koagulablen Stickstoffes in Form von Harnstoff, Allantoin u. dgl. enthalten. Ein direkter Beweis für die Funktionsfähigkeit der fötalen Niere ist von *Kreidl* und *Mandl*[5]) dadurch erbracht worden, daß sie zeigen konnten, daß nach Injektion von Phloridzin in den Fötus sich reichlich Zucker im Fruchtwasser findet, während

1) F. Oshima, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 297 (1910) (ausgef. im Physiol. Inst. Wien unter Leitung von A. Kreidl).

2) A. Neumann (Physiol. Inst. Wien), Zentralbl. f. Physiol. **21**, 102 (1907).

3) J. Hofbauer, Z. f. physiol. Chemie **40**, 240 (1903).

4) Vgl. die Literatur: B. Wolff, Handb. d. Biochemie **3**, I, 732 ff. (1910).

5) A. Kreidl und L. Mandl, Monatsschr. f. Geburtsh. **20**, H. 4 (1904).

nach Injektion des Giftes in das Muttertier nur sehr geringe Mengen davon in das Fruchtwasser übertreten. Auch konnte gezeigt werden, daß in allen Fällen, wo der Fötus Substanzen, z. B. Farbstoffe, direkt zugeführt bekommt, die Niere in Funktion tritt. Ob allerdings auch normalerweise eine regelmäßige Ausscheidung des fötalen Harnes in das Fruchtwasser erfolgt, ist aus diesen Versuchen nicht zu entnehmen, und die Autoren sind der Meinung, daß unter normalen Verhältnissen die harnfähigen Substanzen auf dem Wege der Plazenta zur Mutter zurückkehren und von dieser ausgeschieden werden dürften.

Andererseits scheinen in die mütterlichen Gefäße injizierte Substanzen sicherlich vielfach erst nach Passieren des Fötus in das Fruchtwasser überzugehen[1]). Daß jedoch eine Fruchtwasserbildung auch ohne Mitwirkung der fötalen Niere möglich ist, beweist die Beobachtung einer Mißbildung, wo trotz fehlender Niere dennoch Fruchtwasser vorhanden war[2]). (Allerdings kann nicht mit Bestimmtheit behauptet werden, daß in diesem Falle das Fruchtwasser rein mütterlichen Ursprunges war, da es wohl möglich ist, daß die Schweißdrüsen des Fötus hier vikariierend für die Nieren eingetreten sind.) Der Beweis für die Möglichkeit, daß Stoffe, ohne den Fötus zu passieren, von der Mutter aus direkt in das Fruchtwasser übergehen können, scheint durch die Versuche von *N. Zuntz*[3]) erbracht zu sein, insofern dem Muttertiere intravenös beigebrachtes indigschwefelsaures Natron stets im Fruchtwasser, nicht aber im Fötus nachgewiesen werden konnte, außer etwa im Magendarmkanal des letzteren, wohin der Farbstoff offenbar durch Verschlucken des Fruchtwassers gelangt war. Da dieser Versuch auch dann gelungen ist, wenn der Fötus vorher abgetötet, eine aktive Mitwirkung desselben also ganz ausgeschlossen war[4]), vermag ich nicht recht einzusehen, wie die Beweiskraft desselben trotzdem angefochten werden kann. Ein, wie ich glaube, einwandfreier Beweis für die direkte Beteiligung

1) Noël Paton, B. P. Watson and J. Kerr, Transact. of the Roy. Soc. of Edinburgh **46**, 71 (1908); Jahresber. f. Tierchemie **38**, 502 (1908).

2) Ahlfeld, Arch. f. Gynäkol. **14**, 286 (1879).

3) N. Zuntz, Pflügers Arch. **16**, 548 (1878), vgl. dagegen: Wiener, Arch. f. Gynäkol. **17**, 24 (1881).

4) Vgl. L. Zuntz, l. c.

des mütterlichen Blutes an der Zusammensetzung des Fruchtwassers ist kürzlich von *Wohlgemuth*[1]) erbracht worden. Derselbe fand, daß eine Erhöhung des Diastasegehaltes nach Unterbindung des Pankreasganges bei den Muttertieren auch dann im Fruchtwasser (ebenso wie im mütterlichen Blute) nachweisbar ist, wenn man die Föten intrauterin abgetötet hat.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Fötus reichliche Mengen von Fruchtwasser trinkt und die Bestandteile desselben von seinem Verdauungstrakte aus resorbiert. Ob aber dem Fruchtwasser auch etwa eine Bedeutung als Ernährungsflüssigkeit zukommt oder ob es einfach als Exkret zu gelten hat, ist nicht klargestellt.

Wirksame Substanzen in der Plazenta.

Man hat auf den Nachweis von allerhand Fermenten in der Plazenta, welche die Hauptkategorien von Nahrungsbestandteilen zu spalten vermögen, großen Wert gelegt[2]). Doch glaube ich nicht, daß damit für die physiologische Erkenntnis viel gewonnen ist. Findet sich doch dergleichen so ziemlich in allen Organen, wo man sich der Mühe unterzieht, darnach zu suchen. Auch mit der Extraktion »wirksamer Bestandteile« aus der Plazenta hat man kein Glück gehabt. Blutdrucksteigernde Substanzen darin[3]) haben sich als Fäulnisprodukte (Hydroxyphenyläthylamin und Isoamylamin) erwiesen[4]), die, wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe (Seite 39), durch Kohlensäureabspaltung aus Eiweißderivaten entstehen.

Chemische Untersuchung des Uterus.

Ein Gebiet, das einer systematischen physiologisch-chemischen Durchforschung noch dringend bedürftig ist, betreten wir, wenn wir unsere Aufmerksamkeit dem Uterus zuwenden. Die Fortschritte, welche die Biochemie des Muskelgewebes zu verzeichnen hat, sind diesem, seinem Hauptanteile nach musku-

---

1) Wohlgemuth und Massone, Arch. f. Gynäkol. **94**, 72 (1911).

2) Savaré (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **9**, 141 (1907). W. Loeb und Higuchi, Biochem. Z. **22**, 316 (1909). P. Bergell und Liepmann, Münchener med. Wochenschr. 1905, Nr. 46. Nattan-Larrier und Ficai, Journ. de Physiol. **10**, 60 (1908). Cramer und Lochhead, Journ. of Physiol. **43**, Proc. Physiol. Soc. XXV. (1906).

3) Dixon und Taylor, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 487 (1907).

4) O. Rosenheim (Inst. von Halliburton, London), Journ. of Physiol. **38**, 337 (1909).

lären Organe bisher nur zum allergeringsten Teile zustatten gekommen. Und doch bietet jene Fülle von Erscheinungen, welche mit dem physiologischen Wachstum, der Schwangerschaftshypertrophie, der Involution im Wochenbette, der Rückbildung im Klimakterium, mit der myomatösen Geschwulstbildung und dergleichen verknüpft sind, gerade für die biochemische Forschung ein aussichtsreiches Arbeitsgebiet. Beachtet man, bei wie subtilen Fragen die morphologische Durchforschung des weiblichen Genitalapparates bereits längst angelangt ist, während wir auf chemischem Gebiete selbst über die gröbsten Verhältnisse noch nicht orientiert sind, so ergibt sich ein Mißverhältnis, das nur in der traditionellen Vorliebe für eine rein morphologische Arbeitsrichtung seitens der Gynäkologen einigermaßen seine Erklärung findet. So sind wir, um nur einige Beispiele anzuführen, über die Eiweißkörper des Uterus, über die Quellungs- und Gerinnungsverhältnisse derselben, über die vitale und postmortale Milchsäurebildung, über Glykogenanhäufung und die fermentative Spaltung dieses Kohlehydrates, über die Inositbildung, über Menge und physiologische Bedeutung stickstoffhaltiger Extraktivstoffe (wie des Kreatins, des Kreatinins, der Xanthinbasen, des Carnosins und Carnitins) so gut wie gar nicht orientiert. Von dem Gedanken ausgehend, daß die Rückbildung des Uterus im Wochenbette vielleicht auf autolytischen Prozessen beruhen könnte, haben bereits *Langstein* und *Neubauer*[1]), wenn auch vergebens, nach einer Steigerung der Vorgänge der Selbstverdauung im puerperalen Uterus gefahndet; der Nachweis einer solchen Steigerung scheint *Ferroni*[2]) nunmehr wirklich gelungen zu sein.

Beobachtungen am überlebenden Uterus.

Es ist selbstverständlich, daß die chemischen Zustandsänderungen des Uterus in seiner physiologischen Reaktionsfähigkeit zum Ausdrucke gelangen müssen; es ist als ein großer Fortschritt zu verzeichnen, daß es *E. Kehrer*[3]) im Laboratorium

1) L. Langstein und O. Neubauer, Münchener med. Wochenschr. 1902, Nr. 30.

2) Ferroni, Autoreferat im Biochem. Zentralbl. **5**, Nr. 2198.

3) E. Kehrer, VII. internat. Physiologenkongreß, Heidelberg, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 490 (1907), Arch. f. Gynäkol. **81**, 160 (1907) und Arch. f. exper. Pathol. **58**, 366 (1908).

Rudolf Gottliebs gelungen ist, die Technik der Untersuchung des überlebenden Uterus und seiner Bewegungen zu einem hohen Grade der Vollkommenheit auszuarbeiten. Die Versuche sind analog der von *Magnus* für das Studium der Bewegungen des Dünndarmes angegebenen Methode ausgeführt worden, wobei das einerseits fixierte, andererseits mit einem Schreibhebel verbundene Organ in sauerstoffgesättigter *Ringerscher* Flüssigkeit beobachtet wird. Das überlebende Uterushorn der Katze führt, ähnlich wie der Darm, pendelförmige Kontraktionen aus, die nach 12 Stunden noch ebenso kräftig sind wie in der ersten Stunde. Experimente an lebenden Tieren haben eine vollständige Übereinstimmung mit den Befunden am überlebenden Organe ergeben und die Wirkung vieler Gifte kann so, statt am lebenden Tiere, an dem ersteren geprüft werden. *Kehrer* vermochte zu zeigen, wie die Uteruskontraktionen durch Mutterkornpräparate bis zum Tetanus gesteigert werden. Auch ist der überlebende Kaninchenuterus das feinste Reagens zum Nachweise minimalster Suprareninmengen, insofern Lösungen dieser Substanz noch in einer Verdünnung von 1 : 250 Millionen Kontraktionen hervorrufen. Es ergab sich weiterhin die sehr merkwürdige Tatsache, daß der Uterus der Katze seine Reaktionsweise in der Schwangerschaft vollständig ändert. Bei der Katze in nicht trächtigem Zustande bewirkt Suprarenin eine Hemmung der Bewegungen bei tiefem Tonus, während es bei der trächtigen Katze das stärkste aller Erregungsmittel ist.

Auf die Stoffwechselveränderungen in der Schwangerschaft und im Puerperium möchte ich hier nicht näher eingehen; das Tatsächliche darüber finden Sie in *Magnus-Levys* vortrefflicher Monographie[1]) über die Physiologie des Stoffwechsels zusammengestellt. Die vorliegenden Beobachtungen beziehen sich, außer auf die Eiweißbilanz von Mutter und Kind, vorwiegend auf das gelegentliche Auftreten bzw. die vermehrte Ausscheidung von Albumosen[2]), Aminosäuren[3]), Oxyprotein- Stoffwechsel.

1) A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 401 415 (1906), vgl. auch Bar et Daunay, Journ. de Physiol. **7**, 832 (1905).

2) Fischel, Arch. f. Gynäkol. **24**, 400, (1883); **26**, 120 (1885). Ehrström, ibid. **63**, 695 (1901).

3) v. Leersum, Biochem. Z. **11**, 121 (1908).

säuren[1]), Azetonkörpern, Glyoxylsäure[2]) u. dgl. bei Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen. Auf einzelne Befunde, insbesondere auch auf die puerperale und postpuerperale Glukosurie und Laktosurie, werde ich später, bei Behandlung der Stoffwechselvorgänge, noch zurückkommen. Ob die von verschiedenen Seiten her geäußerte Meinung, daß Vorgänge einer relativen Insuffizienz der Leberleistung bei den beobachteten Stoffwechselanomalien wesentlich beteiligt seien, eine tatsächliche Grundlage besitzt, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Interessante Stoffwechselfragen knüpfen sich an die experimentell erzeugte Verlängerung der Tragdauer, die *Kreidl* und *Mandl* bei Kaninchen dadurch gelungen ist, daß sie das eine gravide Horn des Uterus ganz entfernten und in dem anderen nur eine Eikammer beließen, und zwar jene, welche dem Uterus zunächst gelegen war; sofern es nicht durch den Eingriff als solchen zu einem Abortus kam, machte der zurückgelassene Fötus eine weitergehende Entwicklung bei verlängertem intrauterinen Leben durch[3]).

Willkürliche Geschlechtsbestimmung.

Daß sich die Wissenschaft den hie und da auftauchenden Versuchen gegenüber, das Problem der willkürlichen Geschlechtsbestimmung auf diätetischem Wege zu lösen, vorderhand durchaus ablehnend verhalten hat, war nicht nur ihr Recht, sondern sogar ihre Pflicht. Auch Angaben, wie denjenigen eines italienischen Autors[4]), der durch subkutane Lecithininjektionen bei Kaninchen eine außerordentlich starke Vermehrung der weiblichen Nachkommenschaft erzielt haben will, wird man skeptisch gegenüber stehen müssen, solange nicht von anderer Seite her eine zweifellose Bestätigung derartiger Befunde vorliegt.

Den Fragen, welche mit der Biochemie des weiblichen Sexualapparates zusammenhängen, schließt sich das große und vielumstrittene Problem der Eklampsie an. Sie wissen, daß das

---

1) H. Salomon und P. Saxl, Beitr. z. Karzinomforschung, 1910, H. 2.

2) J. Hofbauer, Z. f. physiol. Chemie **52**, 425 (1907).

3) A. Kreidl und L. Mandl, Wiener klin. Wochenschr. **21**, Nr. 23 (1908).

4) A. Russo, Rendic. R. Accad. dei Lincei, Serie 5a, XVI, 362, zit. Zentralblatt f. Physiol. **21**, 363 (1907).

Eklampsie.

Studium dieses Erscheinungskomplexes, dessen Bild jedem, der es auch nur einmal gesehen hat, unvergeßlich bleibt, in der gynäkologischen Literatur einen gewaltigen Raum einnimmt, und daß man vielfach von der Biochemie eine Lösung dieses unheimlichen Naturrätsels erhofft hat[1]). Leider hat, wie ich widerstrebend bekennen muß, unsere Wissenschaft bisher den in sie gesetzten Erwartungen auf diesem Gebiete in keiner Weise entsprochen. Die alte *Frerichsche* Lehre, welche die Eklampsie mit der Urämie zusammenwerfen wollte, ist längst verlassen, da man weiß, daß Eklampsie ohne jede Nierenveränderung auftreten kann. Die Lehre von einer abnormen Erregbarkeit der Hirnzentren vermochte nicht zu befriedigen. Die Lehre *Bouchards* von einem spezifischen Eklampsiegifte, das angeblich im Serum der Kranken in vermehrter Menge zirkuliert, während die Giftigkeit des Harnes vermindert ist, vermochte der Kritik nicht standzuhalten. Für den Begriff eines »urotoxischen Koeffizienten«, so schön und gelehrt dieser Name auch klingen mag, vermögen wir seinem Erfinder mit bestem Willen nicht dankbar zu sein. Auch fanden *Graf* und *Landsteiner*[2]) das eklamptische Serum zwar giftiger als in der Norm; doch ergab sich auch bei anderen Krankheiten ein ähnlicher Grad von Toxizität. Ebensowenig vermögen wir uns für die *Zweifelsche* Lehre, welche die Milchsäure in den Mittelpunkt der Pathologie der Eklampsie rücken wollte, irgendwie zu begeistern. Wir wissen viel zu genau, daß der Organismus auf vermehrte Muskelanstrengung, auf unzählige Intoxikationen sowie auf Sauerstoffmangel mit einer vermehrten Anhäufung von Milchsäure reagiert[3]). Die vermehrte Ausscheidung neutralen, unoxydierten Schwefels im Harne Eklamptischer weist ja vielleicht auch auf eine Hemmung der Oxydationen hin. Wer vermöchte jedoch zu behaupten, daß gerade dieses Moment das primäre sei? Die Theorie, derzufolge die Eklampsie vom Fötus ausgeht, ist wohl schwerlich mit der Tatsache vereinbar,

1) **Chemische Literatur über Eklampsie:** L. Zuntz, Handb. d. Biochemie **3**, I, 366—375 (1910). H. G. Wells, Chemical Pathology, p. 439—443, 1907.

2) Graf und Landsteiner, Zentralbl. f. Gynäkol. 1909, 142.

3) Vgl. A. ten Doeschate (Physiol. Labor. Utrecht), Z. f. physiol. Chemie **54**, 153 (1907). H. Füth und G. Lockemann, Zentralbl. f. Gynäkol. 1906, Nr. 41.

daß dieser pathologische Komplex auch nach einer Entbindung bei mazerierter Frucht, ja sogar bei Blasenmole auftreten kann[1]). Die vermehrte Tätigkeit autolytischer Fermente, die angeblich von der Plazenta aus den Organismus überschwemmen und z. B. in der Leber zu vermehrten autolytischen Vorgängen führen sollen[2]), kann, wie ich glaube, ebensogut eine sekundäre Erscheinung sein und möglicherweise mit einer vermehrten Säuerung der Gewebe zusammenhängen. Immerhin ist die vermehrte Autolyse und die verstärkte Tätigkeit des (in *Hofmeisters* Laboratorium aufgefundenen) desamidierenden Plazentarfermentes[3]) ein Punkt, der im Auge behalten werden kann. Die *Veitsche* Lehre von der Zellendeportation, d. h. der Verschleppung morphologischer Elemente der Plazenta als Ursache der Eklampsie, hat viel Interesse, jedoch noch mehr Widerspruch erregt[4]). *Weichhardt* sieht das spezifische Gift als ein Endotoxin an, das aus den Plazentarzotten freigemacht wird; doch soll dieses Endotoxin nach *Dryfuß*[5]) seine Wirksamkeit nur der uncharakteristischen, blutkoagulierenden Wirkung von Nukleoproteiden verdanken. Der Versuch von *Freund* und *Mohr*, die Eklampsie durch die hämolytische Wirkung aus der Plazenta stammender Ölsäure zu erklären, darf nach Untersuchungen, die im *Faustschen* Laboratorium ausgeführt worden sind, für verunglückt gelten[6]). *Liepmann*[7]) fand das aseptisch hergestellte Trockenpulver aus eklamptischen (nicht aber aus normalen) Plazenten, wenn er es Kaninchen intraperitoneal injizierte, hochgradig toxisch; doch vermochte *Dryfuß* auch diese Befunde nicht zu bestätigen.

Wenn wir aus allem dem die Bilanz ziehen, so ergibt sich, wie ich fürchte, für unbefangene Leute die wenig erfreuliche

---

1) F. Hitschmann, Zentralbl. f. Gynäkol. 1904, 1089.

2) J. Hofbauer, Z. f. Geburtsh. **61**, 200 (1908).

3) B. J. Dryfuß, Biochem. Z. **7**, 493 (1907), vgl. Savaré (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **9**, 141 (1907).

4) Vgl. Lichtenstein, Arch. f. Gynäkol. **86**, 435 (1908).

5) l. c.

6) O. Polano (Pharmakol. Inst. Würzburg, Vorst. E. St. Faust), Zeitschr. f. Geburtsh. **65**, 581 (1910).

7) W. Liepmann, Münchener med. Wochenschr. 1905, Nr. 15 u. 51.

Tatsache, daß wir der Eklampsie als einer ihrem eigentlichen Wesen nach kaum bekannten Erscheinung gegenüberstehen. Der ungeheure Umfang der vorliegenden Literatur vermag daran leider nichts zu ändern. So ist denn auch die Therapie dieser Affektion über die Behandlung der Symptome und über tastende Versuche (wie z. B. neuerdings die Nierendekapsulation oder die Beibringung von Hirudin[1]) noch nicht hinausgekommen.

So viel also über diesen Gegenstand.

Ich möchte meine Erörterungen über die Biochemie des weiblichen Sexualapparates mit einem kurzen Hinweise auf die chemische Erforschung des Eies abschließen[2]).

Chemie des Eies.

Weitaus am genauesten ist die Chemie des Hühnereies bekannt. Die Proteinsubstanzen des Hühnereies haben ja einen erheblichen Teil jenes Materiales geliefert, aus dessen Durchforschung die moderne Eiweißchemie erstanden ist. Das Hühnereiweiß war ferner jenes Produkt, an dem durch *Franz Hofmeisters* denkwürdige Untersuchungen[3]) die Möglichkeit der künstlichen Kristallisation schwerkristallisierender Proteinsubstanzen dargetan worden ist. Eine lange Reihe von Arbeiten[4]) betrifft das Ovoglobulin und seine Fraktionierung, die Aufteilung des Albumins in das kristallisierende »Ovalbumin« und das amorphe »Conalbumin«, das Studium des nicht koagulablen, kohlehydratreichen Ovomukoids, das im Dotter enthaltene phosphorhaltige Ovovitellin und die Beziehungen desselben zu der daraus isolierbaren eisenhaltigen Nukleinsubstanz, dem »Hämatogen« usw., ohne daß (ganz abgesehen von den Konstitutionsproblemen) auch nur in rein deskriptiver und methodischer Hinsicht ein Abschluß der Hauptfragen einigermaßen erzielt worden wäre.

Ein prächtiges Material für physiologisch-chemische Untersuchungen sind ferner die Fischeier, insbesondere jene Arten derselben, die (analog den Aleuronkristallen mancher Samen) kristallisierte Eiweißkörper, die sogenannten Dotterplättchen,

---

1) F. Engelmann, Zeitschr. f. Geburtsh. **68**, 640 (1911).

2) **Literatur über die Chemie des Eies:** J. Pächtner, Handb. d. Biochemie **3**, I, 433—447 (1910).

3) F. Hofmeister, Z. f. physiol. Chemie **14**, 165 (1899); **16**, 187 (1891).

4) **Literatur über die Eiweißkörper des Eies:** F. Samuely, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **2**, 377—383 (1910).

enthalten. Man kann z. B. aus den großen runden Eiern der Rochen leicht erhebliche Mengen derselben gewinnen.

Auch die Eier mancher Avertebraten sind in einer für systematische chemische Untersuchungen ausreichenden Menge zugänglich, so z. B. die Seidenspinnereier, die Eier von großen Crustaceen, welche Material für das Studium von Dotterpigmenten geliefert haben usw.[1]). Der vergleichend-physiologischen Forschung eröffnet sich hier noch ein schier unermeßliches Arbeitsfeld.

Das gleiche gilt für das chemische Studium der Eientwicklung.

Chemie d. Embryogenese.

Ein Anfang ist hier bereits durch umfassende und systematische Untersuchungen am Hühner-, Forellen- und Seidenspinnerei, die wir *Luciani*, *Bohr* und *Hasselbach*, *Tangl* und *Farkas*, *L. B. Mendel*, *Abderhalden* und anderen Autoren verdanken[2]), gemacht worden. Dieselben betreffen die Bilanz in bezug auf Sauerstoff, Kohlensäure, Wasser und Stickstoff, auf Eiweiß, Fett, Kohlehydrate im allgemeinen, Glykogen im besonderen, auf Aminosäuren, Purinsubstanzen, auf Lecithin und Cholesterin, auf anorganische Substanzen usw. *Tangl* und *Farkas*[3]) haben ferner durch ihre wertvollen kalorimetrischen Untersuchungen den Begriff der »Entwicklungsarbeit« eingeführt, d. h. der in Kalorien ausgedrückten Energiemenge, welche der Aufbau von einem Gramm Embryo erfordert. Es hat sich dabei herausgestellt, daß bei der Entwicklung des Hühnereies etwa zwei Drittel der gesamten verbrauchten chemischen Energie als solcher zum Aufbau des Embryos dienen und daß ein Drittel als Entwicklungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt wird. Es hat sich ferner ergeben, daß in den Anfangsstadien

1) **Literatur über die Chemie der Avertebrateneier:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere. S. 596—602. Jena 1903.

2) **Literatur über Eientwicklung:** J. Pächtner, Handb. d. Biochemie **3**, I, 444—447 (1910). Vgl. L. B. Mendel und Mitarbeiter, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 81, 117, 197 (1907); **21**, 64, 69, 77 (1908).

3) F. Tangl, Pflügers Arch. **93**, 327 (1903). K. Farkas, ibid. **98**, 490 (1906). F. Tangl und K. Farkas, ibid. **104**, 173 (1908). F. Tangl, ibid. **121**, 423 (1908). F. Tangl und A. v. Mituch, ibid. **121**, 437 (1908). F. Tangl, ibid. **130**, 55 (1909). Vgl. E. Abderhalden und Kempe, Z. f. physiol. Chemie **53**, 398 (1907).

der Embryogenese zur Entwicklung der lebenden embryonalen Substanz die Umwandlung einer größeren Menge chemischer Energie, also größere Arbeit erforderlich ist, als zur Entwicklung derselben Substanzmenge in den reiferen Stadien und daß (wie ja zu erwarten war), die Entwicklung des Organismus ceteris paribus einen größeren Energieumsatz beansprucht als die Erhaltung nach vollendetem Wachstum; daß ferner die zur Entwicklungsarbeit im Hühnerei nötige Energie hauptsächlich aus dem chemischen Energievorrate des Eifettes geschöpft wird, daß Kalkschale und Schalenhaut sich am Stoffumsatze beteiligen, daß während der Bebrütung kein Stickstoff aus dem Eiinhalte verloren geht und dergleichen mehr.

Angaben über die chemischen Veränderungen des Eies der Ringelnatter unter Berücksichtigung der gleichzeitigen morphologischen Veränderungen rühren ferner von *Sommer* und *Wetzel* her usw.

Wir haben hier die ersten Ansätze vor uns, die sich (es ist unschwer dies vorauszusagen) im Laufe der Zeit zu einem neuen Wissenzweige, der Chemie der Embryogenese, entwickeln dürften. Wir wollen hoffen, daß es dieser Forschungsrichtung dereinst vergönnt sein wird, die Lösung mancher Daseinsrätsel, denen gegenüber ihre ältere Schwester, die morphologische Embryologie, versagt, ausfindig zu machen. Daß wir selbst allerdings noch allzuviel davon erleben werden, ist nicht zu erwarten. Das sind eben Dinge, die ihrer Natur nach nur langsam der Zukunft entgegenreifen können.

1) A. Sommer und G. Wetzel, Arch. f. [An. u.] Physiol. 1904, 389.

XVII. Vorlesung.

Die Niere.

Die heutige Vorlesung, die ein ungefähres Bild des gegenwärtigen Standes der Lehre von der Nierenfunktion vor Ihnen entrollen soll, wie sich dasselbe dem Auge des physiologischen Chemikers darbietet, bereitet mir (— ich will es Ihnen nicht verhehlen —) schwere Sorgen. Die Materie, die dieses Kapitel umfaßt, ist so ungeheuer umfangreich, daß eine gewissenhafte historische Entwicklung und eine durchaus objektive und vollständige Erörterung jedes »Für« und jedes »Wider« in allen Punkten ungefähr soviel Raum erfordern dürfte, wie für die Gesamtheit dieser Vorlesungen zu Gebote steht. Wenn ich also das, was mir die Quintessenz des Ganzen zu sein scheint, in den engen Rahmen einer Vorlesung zusammenzudrängen versuche, so kommt ein stark subjektives Moment mit ins Spiel. Das läßt sich leider nicht vermeiden. Ich kann Ihnen eben, wenn ich nicht eine Monographie schreiben will, hier nichts anderes bieten, als ein Bild davon, wie sich diese ganze Frage eben in meinem Kopfe spiegelt; und nur als solches, nicht aber als dogmatische Feststellung, bitte ich Sie, meine heutigen Auseinandersetzungen hinzunehmen.

Filtration, Sekretion u. selektive Resorption.

Wenn wir uns klarmachen wollen, wie die Niere Blutflüssigkeit zu Harn umzuwandeln vermag, können wir die Tatsachen zunächst um drei Hauptbegriffe herum gruppieren: Die Filtration, die Sekretion und die Rückresorption; und zwar verstehe ich die Filtration im Sinne der *Ludwigschen* Lehre, derzufolge ein Blutfiltrat (Plasma minus Eiweiß) die Glomeruli passieren kann. Die Sekretion verstehe ich im Sinne *Heidenhains* als aktive und selektive Tätigkeit der Nierenepithelien; endlich die Rückresorption als die Fähigkeit gewisser Nieren-

elemente (namentlich der Marksubstanz), eine Wasserentziehung, beziehungsweise eine selektive Aufsaugung gelöster Bestandteile vorzunehmen.

Jedes einzelne dieser Momente ist bei älteren Erklärungsversuchen bevorzugt worden, und wenn dies nicht in allzu einseitiger Weise geschehen wäre, hätte sich der bekannte Streit zwischen der *Ludwigschen* Filtrationstheorie und der *Heidenhainschen* Sekretionstheorie meines Erachtens schwerlich so endlos in die Länge gezogen. Die Anhänger der ersteren waren bekanntlich der Meinung, die Harnbildung werde ausreichend durch die Annahme erklärt, daß das eiweißfreie Glomerulusfiltrat auf seinem Wege durch die Harnkanälchen durch Rückresorption von Wasser konzentriert wird. Die Anhänger *Heidenhains* dagegen betonten die Entstehung des Harnes durch einen selektiv-sekretorischen Prozeß[1]).

Wie ich nun zu Ihrer schnellen Orientierung vorausschicken möchte, bin ich der Meinung, daß beide Parteien recht gehabt haben, und daß, wie gesagt, allen drei Hauptfaktoren (Filtration, Sekretion, Rückresorption) ihr Anteil an den Vorgängen der Harnbildung zukommt.

Wir werden uns mit jedem einzelnen dieser Faktoren zu befassen haben. Um mir aber von vornherein etwas Kredit zu verschaffen und Ihnen zu beweisen, daß ich mit dieser Auffassung keineswegs allein stehe, zitiere ich einige Schlußsätze aus einer gründlichen Monographie, in der *Metzner*[2]) das einschlägige Material kritisch verarbeitet hat: »Die hypothetische Annahme *Ludwigs*, das Glomerulusfiltrat werde auf seinem Wege durch die Harnkanälchen durch Wasserresorption konzentriert, hat durch die neueren Untersuchungen eine starke Stütze erhalten. Eine einfache Diffusion ist dabei allerdings nur zum geringsten Teile im Spiele; es muß dafür eine aktive Tätigkeit der Epithelien

1) **Literatur über die Vorgänge der Harnbildung:** K. Spiro und H. Vogt, Ergebn. d. Physiol. **1**, 414—437 (1902). R. Metzner, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, II, 207—292 (1907). R. Magnus, Nagels Handb. d. Physiol. **3**, I, 477—535 (1910). R. Höber, Korányi und Richters Handb. d. physikal. Chemie u. Med. **1**, 380—435 (1907). Korányi, ibid. **2**, 133—222. L. Asher, Biochem. Zentralbl. **2**, 1—10, 33—57 (1906).

2) R. Metzner l. c.

in den *Henleschen* Schleifen, in den Tubulis contortis und wohl auch in den Sammelröhren in Anspruch genommen werden, zumal da mit dieser Wasserentziehung eine auswählende Rückresorption gelöster Bestandteile verbunden ist ..... Harnsäure, Phosphorsäure und blutfremde Stoffe werden in den Harnkanälchen durch echte Sekretion ausgeschieden. Das gleiche gilt sehr wahrscheinlich für den Harnstoff, der aber im Glomerulus auch mitfiltriert.«

Ein schroffer Gegensatz zwischen *Ludwigscher* und *Bowmann-Heidenhainscher* Theorie besteht nicht. Eine ähnliche Auffassung ist übrigens schon früher von *Otto Löwi*[1]) scharf formuliert worden.

Glomerulusfiltrat.

Die Annahme einer Glomerulusfiltration drängt sich bei der Beobachtung auf, daß im Blute gelöste Kristalloide vielfach der ausgeschiedenen Wassermenge proportional »ausgeschwemmt« werden[2]).

Andererseits liegen aber auch wieder Beobachtungen vor, welche eine Unabhängigkeit der Ausscheidung von Wasser und gelösten Bestandteilen klar zur Anschauung bringen. So hat z. B. die Beobachtung des Verhältnisses Δ : NaCl gezeigt, daß der osmotische Druck des Harnes bei lebhafter Diurese unter Umständen niedriger werden kann als derjenige des Blutes, die Kochsalzkonzentration aber gleichzeitig höher[3]). Sehr instruktiv sind neue Beobachtungen, die *Burian*[4]) an Wasserwirbeltieren, die einen dem Blute gegenüber stark hypotonischen Harn ausscheiden, ausgeführt hat. Eine etwaige Rückresorption von Salzen in den Harnkanälchen ist hier so ziemlich auszuschließen, da gerade jene Nierenabschnitte, die man bei höheren Säugetieren für die Resorption verantwortlich zu machen pflegt, bei den niedrigen Tieren gar nicht oder nur mangelhaft ausgebildet sind; die hypotonische Beschaffenheit ist hier offenbar bereits dem Glomerulussekrete eigentümlich. Da sich

1) O. Löwi (Pharmakol. Inst. Marburg), Arch. f. exper. Pathol. **48**, 436 (1902).

2) Vgl. R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. **45**, 210 (1901). O. Löwi, ibid. **48**, 410 (1902).

3) Michaud, vgl. L. Asher, Biochem. Zentralbl. **2**, 41 (1906).

4) R. Burian (Physiol. Abt. d. zoolog. Station Neapel), Pflügers Arch. **136**, 741 (1910) (Hering-Festschrift).

aber durch Filtration (auch durch ein aus Kolloiden bestehendes »Ultrafilter«) die molekulare Konzentration des eiweißfreien Blutfiltrates nicht ändert, wird man wohl auch schon hinsichtlich der Bereitung des Glomerulussekretes komplizierteren Vorstellungen Raum gönnen müssen.

Sekretorische Funktion von Nierenepithelzellen

Hinsichtlich der Zellen der gewundenen Harnkanälchen ist, wie *Noll* bei kritischer Erörterung des vorliegenden experimentell-histologischen Untersuchungsmateriales hervorhebt, die Natur derselben als »echter Drüsenzellen« längst erkannt worden; er bemerkt daher mit Recht, daß jede Theorie der Harnbereitung, welche nur mit einer absondernden Tätigkeit in den Glomerulis und mit ausschließlichen Resorptionsvorgängen in den Harnkanälchen rechnet, nach dem heutigen Stande der Forschung als unhaltbar zu bezeichnen ist[1]).

Legen wir uns nunmehr die Frage vor, welches die notwendigen physiologischen Vorbedingungen für eine normale sekretorische Tätigkeit der Nierenepithelien sind, so wäre hier zunächst ein zureichender Blutdruck, eine ausgiebige Blutdurchströmung und Sauerstoffversorgung der Niere zu nennen.

Blutdruck.

Was zunächst den Einfluß des Blutdruckes betrifft, über den wir durch die Untersuchungen von *Grützner*, *Starling* u. a. orientiert sind, ist zu bemerken, daß die Harnabsonderung bei Tieren gewöhnlich aufhört, sobald der Blutdruck unter eine gewisse Grenze (ca. 30—40 mm Hg) absinkt. Wird das Blut jedoch durch Infusion großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung in hohem Grade hydrämisch gemacht, so erfolgt, wie *Gottlieb* und *Magnus*[2]) gezeigt haben, die Harnabsonderung bereits bei einem minimalen Blutdrucke.

Ein mächtig wirksames Diuretikum, der Hypophysenextrakt[3]), vermag noch bei ungemein niedrigem Blutdrucke Diurese zu erzeugen.

E. Frey[4]) hat neuerdings wieder die Anschauung vertreten,

---

1) **Literatur über die Histologie der Nierenepithelien:** A. Noll, Ergebn. d. Physiol. **6**, 1—28 (1907).

2) R. Gottlieb und R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. **45**, 248 (1901).

3) R. Magnus und E. Schäfer, Journ. of Physiol. **27**, Proc. Physiol. Soc. IX (1901).

4) E. Frey (Pharm. Inst. Jena), Pflügers Arch. **112**, 107 (1906).

daß Druckdifferenzen zwischen dem Inhalte der Kapillarnetze der Glomeruli und Tubuli von allergrößter Bedeutung für die Nierentätigkeit sind; es wäre also angeblich in letzter Linie die Herzkraft, welche die osmotische Arbeit der Niere leistet.

Durchblutung.

Was die Abhängigkeit der Nierentätigkeit von der Durchblutung des Organes betrifft, ist dieselbe unter anderen von *Gottlieb* und *Magnus*[1]) auf dem Wege onkometrischer Versuche, von *Lamy* und *A. Meyer*[2]), sowie von *Barcroft* und *Brodie*[3]) durch direkte Messung der aus den Nieren abströmenden Blutmenge studiert worden. Die Letztgenannten haben, unter Anwendung einer sehr ausgebildeten Versuchstechnik, nicht nur die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Nieren, sondern gleichzeitig auch die Gase im Blute der Nierenarterie und -vene, den osmotischen Druck im Harne und im Blute u. dgl. bestimmt. In vielen Fällen hat sich bei derartigen Versuchen ein Parallelismus zwischen Durchblutung und sekretorischer Tätigkeit der Nieren ergeben; doch kann ein solcher unter Umständen auch völlig vermißt werden.

Sauerstoffmangel.

Daß das sezernierende Nierenepithel gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich ist, und daß sowohl venöse Stauung als auch eine kurzdauernde Störung der arteriellen Blutzufuhr geeignet ist, tiefgreifende Schädigungen der Nierentätigkeit herbeizuführen, ist längst bekannt.

Reflektorische Beeinflussung der Nierentätigkeit.

Auf die Frage, ob man die Existenz sekretorischer Nerven für die Niere zuzugeben genötigt ist, oder ob man mit der Annahme vasomotorischer Nerven auskommt[4]), möchte ich hier nicht näher eingehen. Daß die Nierentätigkeit auf reflektorischem Wege weitgehend beeinflußt werden kann, unterliegt keinem Zweifel. Ich hatte selbst, gemeinsam mit meinem Kollegen *C. Schwarz*, kürzlich Gelegenheit, ein interessantes Beispiel einer

1) R. Gottlieb und R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. **45**, 223 (1901).

2) H. Lamy und A. Meyer, Journ. de Physiol. **8**, 258 (1906) und spätere Arbeiten.

3) J. Barcroft und T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **33**, 52 (1905).

4) **Literatur über Einfluß des Nervensystems auf die Nierentätigkeit:** R. Metzner, l. c. S. 280—284. K. Spiro und H. Vogt, Ergebn. d. Physiol. **1**, I, 417—420 (1902).

derartigen reflektorischen Beeinflussung kennen zu lernen. Wir sahen, daß ein peritonealer Reizzustand, der durch Injektion von Pankreasgewebe, Terpentinöl oder Aleuronat bei Tieren künstlich hervorgerufen worden war, die Sekretionstätigkeit der Niere derart beeinflussen kann, daß die Ausscheidung der gelösten Bestandteile erheblich abnimmt, ohne daß die Menge der Harnflüssigkeit gleichzeitig eine auffallende Verminderung zeigen müßte, und wir vermochten nachzuweisen, daß Beobachtungen über eine Hemmung der Suprareninglukosurie durch intraperitoneale Injektionen von Pankreasgewebe durch dieses Verhalten eine ungezwungene Erklärung finden, ohne daß man einen geheimnisvollen Antagonismus zwischen den »Hormonen« des Pankreas und der Nebennieren heranziehen müßte[1]).

Isolierte Ausschaltung der Glomeruli und Tubuli.

Eine funktionelle Trennung der Tubuli und Glomeruli ist mehrfach versucht worden. Der größten Popularität in dieser Richtung erfreut sich ein Versuch von *Nußbaum*, welcher Autor eine solche Trennung dadurch zu erzielen versuchte, daß er beim Frosche die Nierenarterie unterband. Dabei werden die Glomeruli ausgeschaltet, während die von der Nierenpfortader versorgten Tubuli noch funktionsfähig bleiben und die Elimination injizierter Farbstoffe zu vollziehen vermögen. *Bainbridge* und *Beddard* vermochten weiterhin bei solchen Fröschen auch eine Harnstoffdiurese zu erzielen und so den Beweis dafür zu erbringen, daß die Tubuli als solche wirklich die Harnstoffausscheidung bewerkstelligen können.

Einen ähnlichen Effekt hat *Lindemann* durch Injektion von Öl in die Nierenarterie erzielt; dabei werden die Glomeruli durch Embolisierung ausgeschaltet.

Man hat ferner eine funktionelle Trennung der Nierenelemente auch durch Gifte zu erzielen gehofft. Kantharidin soll angeblich hauptsächlich die Glomeruli lädieren und die Tubulusepithelien intakt lassen, das Sublimat dagegen, ebenso wie vom

1) O. v. Fürth und C. Schwarz, Biochem. Z. **31**, 113 (1911).

2) **Literatur über Lokalisierung der sekretorischen Nierenfunktion:** K. Spiro und H. Vogt, Ergebn. d. Physiol. **I**, 429—434 (1902). R. Magnus, Handb. d. Biochemie **3**, I, 521—524 (1910), vgl. auch Bainbridge und Beddard, Biochem. Journ. **1**, 255 (1906).

Nierenbecken aus injiziertes Natriumfluorid soll sich umgekehrt verhalten[1]).

Einen unmittelbaren Hinweis auf die sekretorische Tätigkeit der Tubuli findet man in Beobachtungen über die Anhäufung von Körnchen in denselben nach Verfütterung von Harnsäure[2]) sowie über die Bildung farbloser Blasen bei Zuckerdiurese usw. Interessante Analogien für dergleichen Beobachtungen bringt die vergleichend-physiologische Untersuchung, so z. B. die Konkrementbildung in den *Bojanusschen* Organen von Mollusken, ferner die Harnbildung in den Nieren der Crustaceen; man bemerkt in der Harnflüssigkeit der letzteren runde Bläschen, und die histologische Beobachtung des sezernierenden Epithels ergibt alle Übergänge zwischen Zellen, deren innere Membran durch ein Bläschen eben vorgewölbt wird, und solchen, wo die abgeschnürte Blase nur mehr durch einen dünnen Stiel mit dem Zellprotoplasma in Verbindung steht[3]).

Ausscheidung von Farbstoffen.

Sehr zahlreich sind die Versuche, die Nierenfunktion durch das Studium der Ausscheidung injizierter Farbstoffe aufzuklären. Dieselben weisen auf *Heidenhains* berühmten Versuch zurück, der in die Blutbahn von Tieren injiziertes indigschwefelsaures Natron in den Epithelien der Tubuli contorti, im Lumen der letzteren sowie in weiter stromabwärts gelegenen Abschnitten widerfand, während die Glomeruli meist ungefärbt geblieben waren. Andere Untersuchungen[4]) (wie diejenigen von *Grützner*, *Schmidt*, *Dreser*, *Gurwitsch*, *Ribbert*, *Basler*, *Höber* u. a.) scheinen mir im allgemeinen, soweit ich dieselben zu übersehen vermag, für eine sekretorische Funktion der Tubuli zu sprechen, wenngleich sie auch andere Deutungen nicht ausschließen. So hat,

1) F. Bottazzi und Onorato, Galeotti, de Bonis (Labor. von Galeotti, Neapel), Arch. f. [An. u.] Physiol. 1906, 271.

2) Ebstein und Nicolaier, Minkowski u. a.

3) **Literatur über die Nierensekretion niederer Tiere:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **1**, 395 (1902) und Vergl. chem. Physiol. 258—303, Jena 1903.

4) **Literatur über Farbstoffausscheidung in den Nieren:** Noll, l. c. R. Magnus, Handb. d. Biochemie **3**, I, 519—521 (1910). R. Höber, Physik. Chemie, 2. Aufl. 1906, S. 351 ff. und Korányi-Richters Handb. **1**, 405—412 (1907). Vgl. auch Höber und Königsberg, Pflügers Arch. **108**, 323 (1905). Höber und Chassin, Zeitschr. f. Kolloidchem. **3**, 76 (1908). Höber und Kempner u. a.

um nur ein Beispiel anzuführen, *v. Sobieranski* der Meinung Ausdruck gegeben, daß der Farbstoff, welcher in den Epithelien auftritt, zunächst von den Glomerulis aus in das Lumen der Harnkanälchen und von da aus durch Resorption in das Zelleninnere gelangt ist, nicht aber auf sekretorischem Wege, vom Blute aus die Zellbasis passierend, eindringt. Im allgemeinen scheint sich allerdings der in den Tubulusepithelien sichtbar werdende Farbstoff auf dem Wege der Ausscheidung, nicht aber auf demjenigen der Resorption zu befinden. Man hat sich nun weiterhin die Frage vorgelegt, von welchen Faktoren die Aufnahme eines Farbstoffes in die sezernierenden Nierenepithelien abhängig sei. Da hat sich aus den Arbeiten *Höbers* und seiner Mitarbeiter die Tatsache ergeben, daß es nicht die Lipoidlöslichkeit ist, welche hier die maßgebende Rolle spielt; lipoidlösliche und -unlösliche Farbstoffe können sich in derselben Vakuole aufgespeichert finden; es erfolgt also keine »selektive Lösung«. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß der Grad des Aufnahmsvermögens in erster Linie vom Lösungszustande abhängt: Jene Farbstoffe, welche von den Nierenzellen sehr schwer aufgenommen wurden, erwiesen sich durchwegs hinsichtlich ihrer Lösungsverhältnisse als hochkolloidal. Die Epithelien können, wie *Gurwitsch* gezeigt hat, einen Farbstoff zunächst in Vakuolen konzentrieren, und es scheint, daß die Vakuolen entweder ihren Inhalt in das Lumen des Harnkanälchens entleeren, oder aber daß sie etwa als Ganzes ausgestoßen werden; man hat auch daran gedacht, daß der Kolloidgehalt des normalen Harnes mit den »Schatten« derartiger ausgestoßener Vakuolen zusammenhängen könnte.

Rückresorption von Wasser in den Kanälchen der Marksubstanz.

Eine sekretorische Funktion der Tubuli kann nicht bestritten werden. Manche Autoren sind nun der Ansicht, daß die Annahme einer solchen neben den Filtrationsvorgängen in den Glomerulis zur Erklärung aller beobachteten Tatsachen genügt. Neben dieser Anschauung, die von manchen Kennern dieses Gebietes wie *Magnus, Barcroft, Höber, Asher* u. a.[1])

1) Vgl. R. Magnus, Handb. d. Biochemie **3**, I, 509, 534 (1910). J. Barcroft and H. Straub, Journ. of Physiol. **41**, 145 (1910). J. Bock (Kopenhagen), Arch. f. exper. Pathol. **57**, 183 (1907); **58**, 227 (1908).

vertreten wird, macht sich jedoch auch die eingangs erwähnte Auffassung geltend, daß neben den Vorgängen der Filtration und Sekretion im Bereiche der Glomeruli und Tubuli eine weitere Eindickung des Harnes durch Wasserresorption in den Kanälchen des Nierenmarkes erfolgt. Gestatten Sie mir, Ihnen die wichtigsten Tatsachen, die mir zugunsten dieser Annahme zu sprechen scheinen, in aller Kürze vorzuführen.

Zu einer solchen Annahme hat zuerst die vergleichend-anatomische Beobachtung geführt, derzufolge bei im Wasser lebenden Wirbeltieren, die also nicht auf Wassersparung angewiesen sind, das Kanalsystem des Nierenmarkes weit weniger ausgebildet ist als bei Landtieren[1]).

Im gleichen Sinne ist die Beobachtung gedeutet worden, daß von den Nieren ausgeschiedene Farbstoffe, Harnsäurekonkremente u. dgl. sich erst im Marke dichter ballen, daß sich ferner bei Albuminurie das Eiweiß erst daselbst zu kompakten Zylindern verdichtet. Die Annahme resorptiver Vorgänge im Bereiche des Nierenmarkes ist ferner aus histologischen Beobachtungen nach Injektion von Farbstoffen, Ferrocyankalium und dergleichen in das Nierenbecken beziehungsweise in das Markparenchym erschlossen worden[2]); ferner auch aus dem Umstande, daß man in den einen Ureter eines Tieres eingebrachtes Indigokarmin nach einigen Minuten in der anderen Niere vorgefunden hat usw.

Es wäre sehr verlockend, die auffällige Steigerung der Harnmenge und Verminderung der Harnkonzentration nach operativer oder traumatischer Läsion des Nierenmarkes im gleichen Sinne zu verwerten, wenn es sich nicht ergeben hätte, daß, die verschiedensten Eingriffe, z. B. das Abtragen eines Nierenpoles, das Abziehen der Nierenkapsel, einen ähnlichen Effekt herbeizuführen vermögen[3]).

1) G. Hüfner, Zur vergleichenden Anatomie und Physiologie der Harnkanälchen. Leipzig 1866.

2) H. Ribbert, Virchows Arch. **93**, 169 (1883).

3) H. Ribbert, l. c. H. H. Meyer, Sitzungsber. d. naturwiss. Ges. zu Marburg, Juli 1902. K. Bujniewiz, Le Physiologiste russe **2**, 196, zit. n. Ergebn. d. Physiol. **1**, 427. vgl. auch Bradford, Journ. of Physiol. **23**, 415 (1898). Ruschhaupt, Pflügers Arch. **91**, 619 (1902).

Eher könnten Beobachtungen über toxische Läsion der Nierenepithelien herangezogen werden. So hat z. B. *De Bonis*[1]), als es ihm gelang, durch Injektion einer Fluornatriumlösung vom Ureter aus die Tubulusepithelien größtenteils zu zerstören, ohne die Glomeruli zu schädigen, ein Absinken der Harnkonzentration bemerkt.

Beobachtungen über die Harnabsonderung bei Abflußerschwerung ergaben widersprechende Resultate, sind daher hier auch nicht ohne weiteres verwertbar[2]).

Osmotischer Druck d. Nierenparenchyms.

Beweisender scheinen mir Versuche zu sein, die *Hirokawa*[3]) seinerzeit auf meine Veranlassung ausgeführt hat. Derselbe verglich den osmotischen Druck der Nierenrinde und der Marksubstanz nach einem von *Filehne* und *Biberfeld* herrührenden Verfahren, indem er aus dem Nierenparenchym herausgeschnittene, genau gewogene Würfelchen serienweise in Salzlösungen von wechselnder Konzentration einbrachte und nun durch Wägung beobachtete, ob sie nach einiger Zeit Wasser aufgenommen oder abgegeben hatten. Es ergab sich nun so die Tatsache, daß der osmotische Druck der Nierenrinde ein sehr konstanter ist; derselbe wurde bei den untersuchten Säugetieren innerhalb der Grenzen des osmotischen Druckes einer ein- bis zweiprozentigen Kochsalzlösung gefunden, und zwar unabhängig von der Konzentration des gleichzeitig ausgeschiedenen Harnes, derart, daß er selbst dann keinen höheren Wert erreicht, wenn sich der osmotische Druck des letzteren zu einem sehr hohen Niveau erhebt. Dagegen ist der osmotische Druck des Nierenmarkes außerordentlich veränderlich; er ist fast ausnahmslos größer als derjenige der Nierenrinde, und zwar in um so höherem Maße, ein je konzentrierterer Harn ausgeschieden wird. Erzielt man durch Wasserinfusion die Ausscheidung eines stark verdünnten Harnes, so gelingt es, den osmotischen Druck des Nierenmarkes bis zu demjenigen der Nierenrinde herunterzudrücken. Ich glaube, Sie werden mir darin Recht geben, daß

1) De Bonis, Arch. f. (An. u) Physiol. **1906**, 271.

2) Vgl. die Beobachtungen von Steyrer, Pfaundler, Cushny, Allard, Gogitidse u. a.

3) W. Hirokawa, Hofmeisters Beitr. **11**, 458 (1908). (Ausgeführt unter Leitung von O. v. Fürth im Physiol. Inst. Wien.)

sich dieses Verhalten in ungezwungener Weise durch die Annahme einer im Nierenmarke erfolgenden Rückresorption von Wasser erklären läßt. Man hätte sich also vorzustellen, daß, solange der Harn innerhalb der gewundenen Harnkanälchen verweilt, seine molekulare Konzentration niedrig bleibt und daß dieselbe erst beim Passieren des Röhrensystems des Nierenmarkes bis zu einem Vielfachen des osmotischen Blutwertes ansteigen kann. Wenn man nun nicht (— und dazu liegt wahrhaftig gar kein Grund vor —) die Hauptleistung hinsichtlich der sekretorischen Überführung des Harnstoffes und der anorganischen Harnbestandteile aus dem Blute in den Harn den *Henleschen* Schleifen und den Sammelröhren der Marksubstanz zuerkennen will, liegt es wohl am nächsten, an eine Rückresorption von Wasser in der letzteren zu denken. Ich gebe aber ohne weiteres zu, daß auch diese Befunde nicht eindeutig sind. So bin ich von befreundeter Seite[1]) darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Marksubstanz infolge der größeren Lichtung ihres Kanalsystems größere Mengen fertigen Harnes zu bergen vermag, was bei Bestimmung des osmotischen Parenchymdruckes auch mit ins Gewicht fallen kann.

Rückresorption von Kristalloiden in d. Harnröhrchen.

Die wichtigsten Beweisgründe für die Existenz einer selektiven Resorption im Bereiche des Nierenmarkes sind meines Erachtens durch neuere Untersuchungen aus dem Laboratorium *Hans H. Meyers*[2]) erbracht worden. Es hat sich durch Versuche *Grünwalds* über die Chlorausscheidung an chlorarmgefütterten Kaninchen als sehr wahrscheinlich ergeben, daß die Ausscheidungsstelle des Kochsalzes der Glomerulus ist. Während der prozentuelle Kochsalzgehalt der Nierenrinde nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist, unterliegt derjenige des Nierenmarkes je nach dem Kochsalzreichtum des Tieres großen Veränderungen die am einfachsten durch Vorgänge der Rückresorption erklärt werden können. Unter der Wirkung einer Diuretinvergiftung scheint sich eine Lähmung dieser Rückresorption zu voll-

1) Briefliche Mitteilung von Prof. Julius Pohl.

2) H. Fr. Grünwald (Pharmakol. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 360 (1909). M. Nishi, ibid. **62**, 329 (1910), vgl. auch E. Freudenberg, Inaug.-Dissert. München 1910, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, 838 (1911).

ziehen. Auch kann man bei chlorarm gefütterten Tieren durch dieses Gift immer wieder Kochsalzausscheidung erzeugen, bis die Tiere schließlich an Chlormangel zugrunde gehen.

Noch lehrreicher sind analoge Versuche von *Nishi* über die Zuckerausscheidung. Es hat sich ergeben, daß die Nierenrinde normalerweise zuckerhaltig ist. Der Zucker wird auf dem Wege durch die Harnkanälchen rückresorbiert, derart daß der Harn im Bereiche des Markes zuckerfrei wird. Ist dagegen das Glomerulusfiltrat infolge Hyperglykämie abnorm zuckerreich oder ist die Rückresorption des Zuckers unzureichend oder findet endlich (und dies scheint bei der Phloridzinvergiftung der Fall zu sein) eine Zuckerausscheidung in den Harnkanälchen statt, so kommt es zu einer Glukosurie.

Hans H. Meyer[1]) hält daher (und, wie ich glaube, mit vollem Rechte) die durch frühere Untersuchungen wahrscheinlich gewordene Tatsache, daß die Tubuli diffusible Kristalloide zu resorbieren vermögen, durch die vorliegenden Untersuchungen für sicher bewiesen. Für die Rückresorption von Wasser hat auch *Ernst Frey*[2]) kürzlich zahlreiche Beobachtungen beigebracht.

Diuretica.

Ich komme nunmehr zu der Frage, wie man sich die Wirkungsweise der Diuretica zu denken habe. Ein genaueres Eingehen auf die außerordentlich umfangreiche Literatur[3]) dieses Grenzgebietes erscheint hier nicht möglich und, da dieselbe in allen Lehrbüchern der Pharmakologie eingehend behandelt wird, wäre ein solches auch überflüssig. Ich möchte Ihnen nur an zwei Beispielen (der Salzdiurese und der Koffeindiurese) zeigen, daß sich die im vorstehenden entwickelten Anschauungen sehr gut mit den Erfahrungen über die verschiedenen Arten von Diurese in Einklang bringen lassen. Ich glaube, ich kann dabei wirklich nichts Besseres tun, als mich einfach der Führung eines der hervor-

1) Hans H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, S. 296 ff. 1910.

2) E. Frey (Jena), Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien 1910 und Pflügers Arch. **139**, 435, 465, 512, 532 (1911).

3) **Literatur über die verschiedenen Formen von Diuresen:** R. Magnus, Handb. d. Biochemie **3**, I, 493—513 (1910), vgl. auch E. Bürgi (Bern), Verh. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden **28**, 306 (1911).

ragendsten Kenner dieses Gebietes, *Hans H. Meyers*[1]), zu überlassen.

Salzdiurese. Das Wesen der Salzdiurese wird von demselben in folgender Weise charakterisiert. »Ein Mittel zur Erzeugung von Hydrämie bietet die Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut durch Stoffe, die gar nicht oder nur langsam die Gewebsmembranen durchdringen, aus den Geweben daher Wasser in Lymphe und Blut hineinziehen. Selbstverständliche Bedingung aber ist, daß diese Stoffe die Glomerulusmembran leicht passieren, der Filtration daselbst also keinen osmotischen Widerstand entgegensetzen; gelangen sie dann mit dem Blutwasser in die Tubuli, so werden sie hier, wenn man eine physiologische Rückresorption von Wasser annimmt, die Resorption osmotisch behindern, gewissermaßen Tubulusdiarrhöe bewirken und so die Harnmenge vermehren. Die diuretische Salzwirkung wäre darnach doppelter Art, erstlich Hydrämie und zweitens Diarrhöe in den Tubulis. Vielleicht, ja wahrscheinlich kommt auch noch ein drittes Moment in Betracht, eine Entquellung des Blutplasmas durch Salze; sie entziehen den Blutkolloiden Wasser und machen es leichter filtrierbar, indem sie es von dem Quellungsdruck befreien, der sich der Filtration entgegensetzt«.

Koffeindiurese. Was die Koffeindiurese betrifft, hat *v. Schröder* dieselbe als eine Folge der Erregung der sezernierenden Nierenepithelien angesehen. Auf Grund neuerer Erfahrungen, unter denen insbesondere die Experimente *Otto Löwis*[2]) und die vorerwähnten Versuche *Grünwalds* zu nennen sind, ist man aber berechtigt, die Momente einer verstärkten Nierendurchblutung und der damit verbundenen vermehrten Filtration und anscheinend auch eine gehemmte Rückresorption in den Harnkanälchen in den Vordergrund zu stellen. Die Bedeutung der ersteren ist, außer durch zahlreiche onkometrische Messungen, insbesondere durch die eleganten Versuche *O. Loewis* dargetan worden: auch wenn eine Volumsvermehrung der Niere durch

1) H. H. Meyer und R. Gottlieb, l. c. S. 298.

2) O. Löwi (gem. mit W. M. Fletscher und V. E. Henderson), Arch. f. exper. Pathol. **53**, 15 (1905), vgl. auch E. Frey, Pflügers Arch. **115**, 175 (1906).

Einschluß in eine feste Gipskapsel verhindert wurde, schoß das Blut bei der Koffeinwirkung hellarteriell gefärbt durch die erweiterten Gefäße, wie denn auch *Gottlieb* und *Magnus* bei ihren Versuchen gelegentlich eine Volumszunahme der Niere trotz gesteigerter Nierenzirkulation vermißt hatten.

Energieleistung d. Nierenzellen.

In einem gewissen Gegensatze zu diesen Anschauungen steht die Auffassung *Ashers*[1]), derzufolge jede Diurese, weil sie mit vermehrtem Sauerstoffverbrauche und gesteigerter Kohlensäureabgabe einhergeht, im wesentlichen auf einer »Energieleistung der Nierenzellen« beruhen soll, wobei die Wirkung der Diuretica auf den Kreislauf angeblich nur von sekundärer Bedeutung ist. Einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen vermehrter Zelltätigkeit und sekretorischer Leistung erblickt *Asher* in dem Umstande, daß, sobald man die Nierenzellen durch Zufuhr von Benzoesäure und Glykokoll zu vermehrter Hippursäuresynthese zwingt (»Aktivitätsmethode«), auch gleichzeitig eine vermehrte Kochsalzausscheidung bemerkbar wird.

Lindemanns Theorie.

Der Vollständigkeit halber möchte ich noch eine neue, von *W. Lindemann*[2]) in Kiew aufgestellte Theorie der Harnabsonderung kurz erwähnen. Dieser Hypothese zufolge soll die Absonderung der harnfähigen Substanzen damit beginnen, daß sich konzentrierte Lösungen der letzteren in Vakuolen der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen ansammeln. Solche Vakuolen werden sodann angeblich durch den kutikularen Bürstensaum durchgepreßt. Die auf diese Weise in das Lumen ergossene Flüssigkeit findet nun in der Richtung der Nierenpapille einen größeren Widerstand als in der Richtung gegen den Glomerulus, daher sich die Flüssigkeit in die Glomeruluskapseln zurückstaut. Dort erfolgt ein Diffusionsaustausch zwischen Harn und Blut. Dadurch wird aber die Flüssigkeitsmenge innerhalb der Glomeruluskapseln derart vermehrt, daß der Widerstand der unterhalb gelegenen Abschnitte überwunden wird und der Harn in der Richtung gegen den Ureter zu abfließen kann. Auf die

1) L. Asher, Therap. Monatsh. **22**, 643 (1908) und Zeitschr. f. Biol. **46**, 61 (1905). Asher und Tropp, ibid. **45**, 143 (1904). Asher und Bruck, ibid. **47** (1906).

2) W. Lindemann, Arch. f. exper. Pathol. **59**, 196 (1908).

Erörterungen, durch die *Lindemann* diese Theorie plausibel machen zu können glaubt, vermag ich hier nicht näher einzugehen.

Sekretionsarbeit der Niere

Es ist (insbesondere von *Dreser*, *Koeppe*, *Galeotti* und *v. Rhorer*) viel Mühe und Scharfsinn auf Versuche verwandt worden, die Sekretionsarbeit der Niere auf rechnerischem Wege zu ermitteln. Analog wie man leicht die Arbeit berechnen kann, die erforderlich ist, um ein Gas von einem bestimmten Volumen auf ein anderes kleineres Volumen zu komprimieren, könnte man auch z. B. die Arbeit berechnen, welche die Niere leistet, wenn sie eine Harnstofflösung von jener Konzentration, wie sie sich im Blute findet, auf die weit größere Harnstoffkonzentration des Nierensekretes »komprimiert«.

Geht ein Grammolekül einer gelösten Substanz von der niederen Konzentration C_2 auf die höhere Konzentration C_1 über, so kann, bei isothermer und reversibler Leitung dieses Prozesses, derselbe mit einem minimalen Aufwande von Arbeit $A = RT \ln \frac{C_1}{C_2}$ geleistet werden (wo R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur bedeutet).

Höber[1]) hält aber alle derartigen Berechnungen für ziemlich wert- und zwecklos; die Sekretionsarbeit der Niere könnte nämlich nur dann annähernd richtig berechnet werden, wenn die Partialkonzentrationen sämtlicher Blut- und Harnbestandteile bestimmbar wären und wenn man andererseits annehmen könnte, daß die Nierenarbeit ein reversibler Prozeß ist. Weder die eine, noch die andere Voraussetzung trifft jedoch in Wirklichkeit zu.

Prüfungsmethoden d. Nierenfunktion.

Mit wenigen Worten sei hier der neueren Prüfungsmethoden der Nierenfunktion gedacht. Hierher gehören neben der Bestimmung der Wasser-, Stickstoff- und Kochsalzausscheidung die Versuche über die Schnelligkeit, mit der die Niere den Organismus von eingeführten körperfremden Substanzen, wie Jodkalium, Salizylsäure, Methylenblau, Indigokarmin, usw. befreit; ferner die Beobachtungen über den zeitlichen Verlauf und die Intensität der Zuckerausscheidung nach subkutaner

1) R. Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe, 2. Aufl. 1906, S. 484 und Korányi-Richters Handb. **1**, 415 (1907).

Applikation von Phloridzin. Vor allem gehört aber die außerordentlich umfangreiche Literatur[1]) über die physikalisch-chemische Untersuchung des Harnes hierher, insbesondere in Bezug auf molekulare Konzentration, elektrische Leitfähigkeit, die Relation $\frac{\Delta}{NaCl}$, die Titrations- und Ionenazidität usw. Man hat insbesondere auf die Ausbildung der physikalisch-chemischen Methodik große Hoffnungen hinsichtlich der praktischen Diagnostik der Nierenkrankheiten gesetzt, welche nur zum allergeringsten Teile in Erfüllung gegangen sind. Ich vermag zum mindesten nicht recht einzusehen, inwiefern man durch die Anwendung komplizierter physikalisch-chemischer Methoden in praktisch-diagnostischer Hinsicht weiter kommt als etwa durch Bestimmung des spezifischen Gewichtes, des Gesamtstickstoffes und des Kochsalzes. Es sollte mich herzlich freuen, falls die weitere Entwicklung der Wissenschaft mich eines Besseren belehren und ich mit dieser skeptischen Auffassung unrecht behalten sollte.

Überlebende Nieren.

Man hatte gehofft, durch Versuche an der überlebenden Niere bequeme Bedingungen für das Studium der Physiologie der Harnsekretion zu schaffen. *J. Munk* und *Senator*, *Jacobj*, *Pfaff*, *Sollmann* und *Hatscher* and andere Autoren haben viel Mühe auf die Ausbildung der Methodik derartiger Versuche verwandt. Es hat sich so herausgestellt, daß schon die Defibrinierung des Blutes den Sekretionsvorgang schädigt und daß es daher besser ist, mit Blut zu arbeiten, dessen Gerinnung durch Blutegelextrakt gehindert wird; daß ferner ein Zusatz von Harnstoff zum Blute günstig wirkt; daß Veränderungen des Blutdruckes den Sekretionsvorgang stark beeinflussen, daß dieser durch einen intermittierenden Druck begünstigt wird usw. Alles in allem gewinnt man den Eindruck, daß sich die überlebende Niere nicht sonderlich für das Studium der physiologischen

1) **Literatur über Prüfungsmethoden der Nierenfunktion:** C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. **1**, 969 ff. (1906). P. H. Richter, Deutsche Klinik **4**, 97 (1907). J. Biberfeld, Med.-naturwiss. Arch. **2**, 503 (1910). Korányi, Korányi u. Richters Handb. **2**, 133—222. G. Kapsammer, Nierendiagnostik und Nierenchirurgie, I, S. 8—109. Wien und Leipzig 1907.

Leistungen dieses Organes eignet. Von dem sekretorischen Vermögen der Nierenepithelien bleibt dabei anscheinend nicht viel übrig, und wenn dem Ureter auch schließlich Flüssigkeit entströmt, ist das, was man zu sehen bekommt, schwerlich viel mehr als ein Filtrationsvorgang, nicht aber etwa normale Harnbildung.

Zweiseitige Harngewinnung.

Als einen nicht unwichtigen Fortschritt in der Methodik der Nierenforschung möchte ich die im Laboratorium *Lindemanns* in Kiew erfolgte Ausarbeitung eines Verfahrens zweiseitiger Harngewinnung bei Dauerversuchen bezeichnen. Zu diesem Zwecke wird die Blase durch einen Längsschnitt vollständig in zwei Teile getrennt, derart daß auch der Anfangsteil der Urethra mitgespalten wird. Jede Blasenhälfte wird dann für sich vernäht, so daß man schließlich eine doppelte Harnblase erhält und in der Lage ist, mittelst Katheters den Harn jeder Niere gesondert zu gewinnen[1]).

Nierentransplantation.

Einer der schönsten neueren Erfolge physiologischer Technik ist das Gelingen der Nierentransplantation. Zwei amerikanische Experimentatoren, *Carrel* und *Guthrie*, haben unter Anwendung einer neuen Technik der Gefäßnaht das unglaubliche Kunststück zuwege gebracht, Nieren mit ihren Gefäßen, Nerven und entsprechenden Stücken der Aorta und Vena cava von einem Hunde auf einen anderen zu transplantieren und vollständig funktionsfähig zu erhalten. Sie sahen einen Hund, dem sie beide Nieren herausgeschnitten und dafür eine Niere eines anderen Tieres eingepflanzt hatten, acht Monate lang leben. Die Transplantation gelang sogar noch, nachdem die Zirkulation in den zu übertragenden Organen für dreiviertel Stunden unterbrochen worden war[2]). Wenn man, nebenbei bemerkt, hört, daß es den Meistern aus dem Lande der »unbegrenzten Möglichkeiten« gelungen ist, einem Hunde ein amputiertes Bein durch das Bein eines anderen Hundes zu ersetzen und zu normaler Anheilung zu bringen, fängt man an, auch obigen Erfolg zu begreifen, und wenn es heute schon Leute gibt, die eine Zeit er-

---

1) C. Tscherniachowski, Zeitschr. f. Biol. **52**, 355 (1909).

2) C. G. Guthrie, Journ. of the Amer. med. Assoc. **51**, 1658; **54**, 349, 831 (1910). A. Carrel, ibid. **51**, 1662 (1908) und Journ. of experim. Med. **12**, 146 (1910).

hoffen, wo man Menschen mit unbrauchbar gewordenen Nieren einfach dadurch gesund machen wird, daß man ihnen eben neue Nieren einsetzt, darf man dies zwar als weitgehenden Optimismus, aber kaum mehr als völlige Narrheit bezeichnen. Jedenfalls beschäftigt man sich auch diesseits des Ozeans bereits an vielen Orten damit, die Technik der Nierentransplantation zu erlernen[1]).

Albuminurie.

Von den zahlreichen Problemen der Nierenphysiologie hat für den Arzt keines ein so unmittelbares Interesse wie die Frage, unter welchen Bedingungen die Niere für Eiweiß durchlässig wird. Ich möchte hier aus der ungeheueren Literatur dieses Gegenstandes nur einige wenige Punkte als Probleme herausheben, die mir für den Biochemiker gegenwärtig am interessantesten erscheinen[2]).

Nicht jedes Eiweiß wird von der Niere zurückgehalten. Es ist seit langem bekannt, daß im Blute zirkulierendes artfremdes Eiweiß, z. B. Hühnereiweiß, von der Niere eliminiert wird. Auch hängt die Durchlässigkeit der Niere in bezug auf Eiweiß nicht etwa einfach von den Diffusionsverhältnissen ab; denn wir kennen Fälle, wo das sehr schwer diffusible »Euglobulin« die Niere leichter passiert als das leichter diffusible Albumin. Eine einfache Beziehung zwischen den Eiweißquotienten (d. h. dem Verhältnis $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$) des Blutes und des Harnes besteht nicht (vgl. auch S. 244).

Hinsichtlich der Frage der physiologischen Albuminurie teilen, soviel ich sehe, gegenwärtig die meisten Autoren den Standpunkt *Mörners*, der die Anwesenheit kleiner, aus dem Blute stammender Eiweißmengen für erwiesen hält. Wird der Harn mit Essigsäure versetzt, so wird dieses Eiweiß durch gleichzeitig im Harn vorhandene kleine Mengen von Chondroitinschwefelsäure oder Nukleinsäure (von zerfallenden Zellkernen der Harnwege herrührend) gefällt, und diese Fällung kann die Anwesenheit einer Mukoidsubstanz vortäuschen.

---

1) Vgl. Garré, Deutsche med. Wochenschr. **35**, 1735 (1909).

2) **Literatur über Albuminurie:** L. Krehl, Pathol. Physiol. 522—534. 5. Aufl. 1907. C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 1008 ff (1906). A. Ellinger, Handb. d. Biochemie **3**, I, 653—660 (1910).

Daß Zirkulationsstörungen der verschiedensten Art zu Albuminurie führen können, ist allgemein bekannt. Solche mögen (vielleicht neben im Blute zirkulierenden Ermüdungsstoffen) bei den nach übermäßigen Körperanstrengungen beobachteten Albuminurien mitspielen. So hat sich bei zwölf Teilnehmern eines über 100 Kilometer umfassenden Dauermarsches Eiweiß neben Nierenepithelien und Zylindern der verschiedensten Arten im Harne gefunden[1]).

Orthotische Albuminurie.

Großes Interesse ist im Laufe der letzten Jahre der seltsamen, mit der aufrechten Körperhaltung zusammenhängenden orthotischen Albuminurie entgegengebracht worden. Für zahlreiche Fälle dieser Affektion ist durch *Jehle* der Zusammenhang mit einer durch die Krümmungsveränderung der Wirbelsäule verursachten Zirkulationsstörung im Bereiche der Vena cava inferior sichergestellt worden[2]). Es ist jedoch anscheinend nicht angängig, alle Albuminurien dieser Art rein mechanisch zu erklären, da man auch in Fällen hochgradiger Lordose jede Andeutung davon vermißt hat[3]). Manche Scharlachrekonvaleszenten, deren Harn eiweißfrei ist, reagieren auf eine entsprechende Veränderung der Körperhaltung mit Eiweißausscheidung[4]). Viele Fälle orthotischer Albuminurie sind durchaus gutartiger Natur; auch puerperale Formen der Affektion gehören hierher. In manchen Fällen allerdings ist dieselbe der Vorläufer einer Nephritis. Zuweilen kann die Albuminurie auch durch eine lokale Zirkulationsstörung im Bereiche einer Niere bedingt sein und es ist auch schon gelungen, die Diagnose einer solchen durch getrenntes Auffangen der Sekrete beider Nieren mittels Ureterenkatheters zu stellen[5]).

Zu einer ebenso sonderbaren wie lehrreichen Täuschung hat

---

1) Baldes, Heichelheim und Metzger, Münchener med. Wochenschr. **53**, 1865 (1906).

2) L. Jehle, Münchener med. Wochenschr. **55**, 12 (1908). Die lordotische Albuminurie, F. Deuticke 1909. R. Fischl, Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 379 (1910); **9**, 317 (1911), Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**, 641 (1911), vgl. auch A. Löb (med. Klinik Straßburg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 452 (1905).

3) L. Langstein, Habilitationsschr. Berlin 1907 (Leipzig, G. Thieme) und Med.-naturwiss. Rundschau 1909, Nr. 2.

4) Nothmann, Bruck, Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. **25**, 152, 155 (1908).

5) K. v. Stejskal, Wiener klin. Wochenschr. **21**, 493 (1908).

Erkältungsnephritis.

die orthotische Albuminurie beim Studium der Erkältungsnephritis geführt. Daß Erkältungsschädlichkeiten in der Ätiologie der Nephritis eine Rolle spielen, läßt sich bei aller Skepsis nicht wohl bestreiten. Da sind nun aber einmal Versuche, die von *Lindemann* in Kiew über »Exonephropexie« ausgeführt worden sind, recht instruktiv. Hunde, denen die Nieren direkt unter die Haut verlagert worden waren, um sie weiteren Eingriffen leicht zugänglich zu machen, vertrugen andauernd die russische Winterkälte, ohne irgendwelche Nierenschädigungen zu erleiden[1]). Es war nun wirklich schwer verständlich, wieso es gelingen soll, bei Hunden durch kurzdauernde Abkühlung der unteren Extremitäten eine experimentelle Nephritis hervorzurufen[2]). Bei Nachprüfung derartiger Angaben zeigte es sich nun zunächst in der Tat, daß, wenn die Hunde eine Viertelstunde lang einem sehr kalten Bade ihrer Hinterbeine ausgesetzt worden waren, es bei ihnen zu einer Eiweißausscheidung kam. Dann aber stellte es sich weiter heraus, daß die abgekühlten Hunde ausnahmslos gesund blieben, wenn sie im Bade nicht in aufrechter Stellung auf den Hinterbeinen, vielmehr auf allen Vieren standen und daß die vermeintliche »Erkältungsnephritis« sich ebenso prompt infolge Lordosierung der Wirbelsäule einstellte, auch wenn man das kalte Bad ganz weggelassen hatte[3]).

Einfluß der Kost auf die Eiweißausscheidung.

Eine andere den praktischen Arzt sehr interessierende Seite des Albuminurieproblems ist die Frage nach dem Einflusse der Kost auf die Eiweißausscheidung bei Nephritis. Wenn man sich auch heute im klaren darüber ist, daß die Intensität der Albuminurie nicht immer und unter allen Verhältnissen ein richtiges Maß für die Schwere des Zustandes abgibt, so wird man doch in sehr vielen Fällen den Ablauf der Erkrankung nach dem Steigen und Sinken der Eiweißausscheidung einigermaßen richtig einschätzen können und es hat sich daraus logischerweise das Bestreben entwickelt, durch Darreichung einer richtig gewählten Kost die Albuminurie herunterzudrücken. *Carl v. Noor-*

1) W. Lindemann (Pathol. Inst. Kiew), Arch. f. exper. Pathol. (Schmiedeberg-Festschr.) S. 349 (1908).

2) Siegel, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 319 (1908).

3) R. Polak (Pharmakol. Inst. Böhm. Univ. Prag), Wiener klin. Wochenschr. 1910, 359.

den, der über außerordentlich reiche Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügt, betont den schädlichen Einfluß hoher Eiweißgaben und hält selbst das einseitige »Milchregime«, das ja bekanntlich bei der Behandlung der Nephritiden eine so große Rolle spielt, für allzu eiweißreich. Um die Arbeitsansprüche an die erkrankte Niere nach Möglichkeit herabzumindern, empfiehlt er, den Energiebedarf des Patienten auf der Höhe des akuten entzündlichen Prozesses ausschließlich durch Verabreichung von Zuckerwasser und Reissuppen mit Rahm- und Butterzusatz zu decken. Die althergebrachte Meinung von der Wichtigkeit einer Unterscheidung zwischen weißem und schwarzem Fleisch, von der Schädlichkeit der Fischnahrung u. dgl. hält er für unberechtigt. »Verlauf und Schwere der Nierenerkrankungen und insbesondere der Schrumpfniere«, sagt *v. Noorden*[1]), »sind viel unabhängiger von Spitzfindigkeiten und Künsteleien in der Nahrungszufuhr, als man gewöhnlich annimmt. Ich bin überzeugt, daß man dazu kommen wird, den Patienten eine viel breitere Abwechslung in der Diät zu gestatten, als die meisten Ärzte heute noch wagen; die Einsicht wird durchdringen, daß man vielen chronischen Nierenkranken durch allzu einseitige Diät geschadet hat und daß es viel wichtiger ist, durch abwechslungsreiche gemischte Diät die Kräfte hoch zu halten, als in schematischer Weise eine Diät zu empfehlen, von der man hofft, daß sie die Eiweißausscheidung um einige Zehntel Gramm am Tage herunterdrückt. Die Eiweißausscheidung ist nicht ein Maß für die Größe der Gefahr, in der die Patienten schweben.« Ich habe den Eindruck, daß auf diesem Gebiete durch ein passendes systematisches Zusammenwirken des Tierexperimentes und der klinischen Erfahrung noch sehr viel ersprießliche biochemische Arbeit zu leisten wäre, wie ich denn überhaupt der Meinung bin, daß die physiologische Chemie durch eine intensivere Beschäftigung mit praktisch-wichtigen Fragen nur gewinnen könnte, auch wenn sie dabei gerade nicht immer den tiefsten und letzten Problemen biologischen Erkennens direkt zusteuert. Es tut eben meines Erachtens weder jungen Wissenschaften noch jungen Menschen auf die

1) C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 1015—1018 (1906).

Dauer gut, die Fühlung mit den Erfordernissen des praktischen Lebens ganz zu verlieren; und schließlich bleibt die Verminderung der in der Welt vorhandenen Summe positiver Leiden, bei aller Wertschätzung des reinen Erkennens, zum mindesten für meine Empfindung doch das höchste Ziel menschlicher Bestrebungen.

Blutdruckerhöhung.

Die Ursache der für manche Nierenerkrankungen so charakteristischen Erhöhung des Blutdruckes liegt gänzlich im Dunkeln. Es ist unbekannt, welchen Anteil die Retention normaler und welchen diejenige pathologischer Stoffwechselprodukte daran nimmt. Auf die (meines Erachtens wenig eindeutigen) Versuche, die Blutdruckerhöhung mit einer Anhäufung des inneren Sekretes der Nebenniere in Beziehung zu bringen, werde ich bei Besprechung dieses Organes noch zurückkommen.

Urämie.

Ich möchte diese Vorlesung nicht abschließen, ohne die Ausfallserscheinungen nach Schädigung der Nierenfunktion sowie den Gegenstand der Urämie zum mindesten gestreift zu haben.

Bekanntlich faßt man unter der Bezeichnung »Urämie« einen ziemlich vielgestaltigen Symptomenkomplex zusammen, der sich im Anschluß an Läsionen der Nierenfunktion einstellen kann und in dessen Vordergrunde Störungen des Sensoriums, Krämpfe und andere das Nervensystem betreffende Erscheinungen stehen[1]).

Wir befinden uns der Urämie gegenüber in einer ähnlichen Lage, wie sie bei Erörterung der Eklampsie (welche ja unstreitig mit der Urämie einige Ähnlichkeit aufweist) geschildert worden ist: Wir müssen, trotz des ungeheueren Umfanges der einschlägigen Literatur, ehrlich bekennen, daß uns das eigentliche Wesen dieses Zustandes unbekannt geblieben ist.

Es erscheint mir nun in bezug auf die Beurteilung des Gegenstandes ein Punkt von Wichtigkeit, der vielfach nicht genügend beachtet wird. Man ist meist gewohnt, alle Ausfallserscheinungen

1) **Literatur über Urämie:** Senator, Die Erkrankungen der Nieren. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. (1896). Ascoli, Vorlesungen über Urämie (1903). H. Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen (1903). C. v. Noorden, Die Krankheiten der Nieren. Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 969 ff. (1906). L. Krehl, Pathol. Physiol., 5. Aufl. 1907, 539—544, vgl. auch das Literaturverzeichnis und die Erörterung der neueren Literatur bei F. Obermayer und H. Popper, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 332 (1911).

nach Schädigung der Nierenfunktion kurzweg der »Urämie« zuzurechnen, und es wird dabei vielfach übersehen, daß dieselben ganz und gar nicht das Bild derselben zu bieten brauchen. *Krehl*[1]) hebt mit Recht hervor, daß bei manchen Fällen von letaler Anurie der Tod derart erfolgt, daß unter allmählichem Weicher- und Kleinerwerden des Pulses der Körper gewissermaßen in den Tod hinüberschläft, ohne daß von den für die Urämie charakteristischen Krämpfen oder von einer Blutdruckerhöhung etwas zu merken wäre. So gehen z. B. auch Ratten nach doppelseitiger Nierenexstirpation ohne irgend welche Krampferscheinungen in komaähnlichem Zustande zugrunde[2]).

Anhäufung v. Schlackenstoffen im Blute.

Nachdem *Traubes* Theorie des Hirnödems als Ursache der Urämie sich als unhaltbar erwiesen hatte, traten die zahlreichen Theorien von der Anhäufung von Schlackenstoffen in den Vordergrund, und man hat den Harnstoff, das Ammoniak, das Kreatin, das Kreatinin, die Harnsäure, die Aminosäuren, das Kochsalz, die Kalisalze, endlich die gesamte Erhöhung der molekularen Konzentration der Reihe nach für die Urämie verantwortlich machen wollen. Doch ist keiner dieser Erklärungsversuche so recht befriedigend. *Ascoli* hat dargetan, daß nicht einmal die Summe der Giftwirkungen aller harnfähigen Substanzen zur Erklärung der urämischen Intoxikation ausreicht. »Dennoch kann man nicht sagen,« bemerkt *Carl v. Noorden*[3]) in sehr treffender Weise, »daß die Frage der direkten Giftwirkung von Retentionsstoffen durch diese negativen Forschungsresultate befriedigend abgeschlossen sei. Unsere Methoden zur Prüfung des Giftwertes sind noch grob und mangelhaft. Vor allem ist ihnen vorzuwerfen, daß wir mit ihnen nur akute Giftwirkungen hervorrufen, während sich bei Nephritis die Giftwirkung kürzestens über viele Tage, gewöhnlich über Monate und Jahre verteilt. Wie anders sich ein akutes und ein chronisches Vergiftungsbild dem Kliniker und dem Experimentator präsentieren kann, lehrt z. B. der Saturnismus.« Es wird auch mit Recht hervorgehoben, daß das Blut vielleicht auch gar nicht die

1) L. Krehl, l. c. 542.

2) W. Birkelbach (Chir. Klinik Marburg), Zeitschr. f. exper. Pathol. 8, 465 (1910).

3) C. v. Noorden, l. c. S. 1042.

rechte Stelle ist, wo wir das Gift suchen müssen; kann doch z. B. bei der Tetanusvergiftung das Toxin längst aus dem Blute verschwunden sein, trotzdem Zellen lebenswichtiger nervöser Zentren eine tödliche Dosis davon enthalten.

Wenngleich es sicherlich Fälle von Urämie gibt, wo eine »Schlackenstauung« nicht zu konstatieren ist und andererseits auch Fälle, wo die molekulare Konzentration des Blutes erheblich gesteigert ist, ohne daß urämische Erscheinungen hervortreten, ist doch offenbar bei der überwiegenden Mehrzahl urämischer Erkrankungen eine Erhöhung des osmotischen Druckes sowie des Reststickstoffes im Blute zu konstatieren. Sehr bemerkenswert ist in dieser Hinsicht eine neuere Beobachtung von *Obermayer* und *Popper*[1]), welche das Indikan, das im normalen menschlichen Serum bei den verschiedensten Erkrankungen regelmäßig vermißt wird, in der überwiegenden Mehrzahl urämischer Sera nachzuweisen vermochten, derart, daß sie seiner Anwesenheit eine diagnostische und prognostische Bedeutung zuschreiben. Es ist übrigens durchaus einleuchtend, daß eine in ihrer exkretorischen Leistung geschädigte Niere den hochgradig harnfähigen Harnstoff leichter bewältigt als andere stickstoffhaltige »Extraktivstoffe«, derart, daß sich die letzteren im Blute und in den Geweben stauen. Eine solche Rückstauung von Extraktivstoffen tritt auch in den Versuchen von *Soetbeer*, *Bradford* u. a. nach totaler und partieller Nierenexstirpation deutlich zutage.

Partielle Nierenexstirpation.

Man wird übrigens beachten müssen, daß selbst eine künstliche Reduktion der Menge funktionierenden Nierengewebes auf ein Viertel noch keine Einschränkung der Stickstoffausscheidung zur Folge haben muß; es zirkuliert in solchen Fällen offenbar mehr Blut durch den Nierenrest und es kann sogar reichlicher Harnstoff und Wasser ausgeschieden werden als vorher. So zeigte bei einem gesunden Manne, dem eine Niere infolge einer traumatischen Ruptur exstirpiert werden mußte, die Stickstoffausscheidung nur geringe Abweichungen von der Norm und die zurückbleibende Niere vermochte schon lange, bevor eine kompensatorische Hypertrophie eingetreten war, die Arbeit für beide

1) l. c.

Nieren zu verrichten. Nach Exstirpation einer Niere kann die Konzentration des von der anderen Niere gelieferten Harnes etwa auf das Doppelte der Norm ansteigen[1]). *John* [2]) sowie *Birkelbach*[3]) haben kürzlich in einer Reihe eleganter Versuche die Wirkung doppelseitiger Nierenexstirpation bei Parabioseratten studiert; es hat sich dabei ergeben, daß die Nieren des einen Doppeltieres kompensatorisch für diejenigen des anderen eintreten können und daß diese vikariierende Funktion sogleich nach der Nierenexstirpation einsetzt. Schließlich bildet sich aber doch ein kachektischer Zustand aus, dem das Doppeltier erliegt, ohne daß es zu typischer Urämie kommt. Die Sektion ergab bei den nephrektomierten Tieren Hyperämie der Organe, Stauungserscheinungen und Ödeme, bei den nicht nephrektomierten Partnern dagegen schwerste Anämie und Fettinfiltration.

Verschiebung d. Salzgleichgewichtes.

Es lag ja sicherlich nahe, die Urämie mit einer Kochsalzstauung im Organismus in Zusammenhang zu bringen, doch haben die vorliegenden Untersuchungen von *Rumpf* u. a. keinen sicheren Anhaltspunkt für die ausschlaggebende Bedeutung einer solchen geboten. Immerhin beachtenswert scheint mir dagegen der von *Ceconi*[4]) geäußerte Gedanke, daß die Urämie möglicherweise mit einer Verschiebung des Salzgleichgewichtes im Organismus zusammenhängen könnte. Das Kochsalz in reinem Zustande besitzt nach den Beobachtungen von *Jacques Loeb* eine hochgradige Giftigkeit, welche durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer Salze, wie z. B. des Kaliumchlorids und Calciumchlorids, aufgehoben wird. Da nun bei Nephritis die Ausscheidung des Kochsalzes angeblich hinter derjenigen der anderen Salze zurückbleibt, kann sich eine Störung des Salzgleichgewichtes ergeben, und da bei Urämieleichen eine Zunahme von NaCl, eine Abnahme von KCl und $CaCl_2$ gefunden worden ist, wäre immerhin daran zu denken, daß die Urämie mit einer

1) Vgl. H. v. Haberer (chirurg. Klinik v. Eiselsberg, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1906, 823. Bradford, Journ. of Physiol. **23**, 415 (1908). Pearce, Journ. of experim. Med. **10**, 632 (1908). Dodds-Parker, Lancet. 6. Febr. 1909, 386.

2) W. John, Zeitschr. f. exper. Pathol. **6**, 16 (1909).

3) l. c.

4) A. Ceconi, Münchener med. Wochenschr. **56**, H. 10 (1909).

solchen Gleichgewichtsverschiebung zwischen antagonistisch wirksamen Elektrolyten zusammenhängen könnte. Damit soll aber nicht etwa gesagt sein, daß dies wirklich der Fall ist.

Harngifte.

Während sich die bisher erörterten Hypothesen, so labil sie an sich sein mögen, doch wenigstens an definierte chemische Substanzen halten, verlieren wir jeden festen Boden unter den Füßen, wenn wir uns auf das insbesondere von französischen Autoren kultivierte Gebiet der »Harngifte« begeben. Ich gestehe, daß ich mich weder dafür zu erwärmen vermag, daß man die Giftigkeit des Harnes dadurch prüft, daß man denselben Tieren intravenös injiziert, noch aber mich übermäßig begeistern kann, wenn man diese Prüfung in der Weise vornimmt, daß man kleine Fische in den Harn hineinsetzt und nun beobachtet, wie lange sie darin am Leben bleiben. Ich glaube nicht, daß man aus der gänzlich undefinierbaren Summe physikalischer und chemischer Schädlichkeiten, die bei derartigen Versuchen in Betracht kommen, irgendwelche zuverlässige Schlüsse ziehen kann.

Nephrolysine.

Es ist der Gedanke geäußert worden, daß der Organismus in ähnlicher Weise, wie er auf die Anwesenheit von Bakterientoxinen mit der Bildung von Antitoxinen reagiert, den Zerfall und die Resorption von Nierenelementen mit der Bildung spezifischer »Nephrolysine« beantwortet. Da ein nephrolysinhaltiges Serum, wenn man es gesunden Tieren beibringt, angeblich nephritische Erscheinungen erzeugen kann, hat man die Urämie mit der Giftwirkung derartiger Nephrolysine in Zusammenhang bringen wollen. Als Anregung zu weiteren Nachforschungen (jedoch auch nur als solcher) mag man dieser Hypothese immerhin einige Beachtung schenken[1]).

Man wird, wenn man in der Urämiefrage weiterkommen will, sich vor kritikloser Phantasterei ebenso zu hüten haben wie vor einer allzu ängstlich-pedantischen Betrachtungsweise, welche, aus Furcht vor der Möglichkeit eines künftigen Irrtumes, lieber in der Gewißheit der gegenwärtigen Unkenntnis verweilt. Es kommt hier, wie überall, eben darauf an, den goldenen Mittelweg ausfindig zu machen.

1) Vgl. H. Pribram (Med. Klinik Prag), Deutsches Arch. f. klin. Med. **102**, 457 (1911).

XVIII. Vorlesung.

Die Nebennieren.

In der heutigen Vorlesung soll von den Nebennieren die Rede sein. Damit betreten wir wieder das Gebiet jener Erscheinungen, welche mit dem Begriffe der »inneren Sekretion« zusammenhängen, eines viel mißbrauchten Schlagwortes, welches im Laufe des letzten Dezenniums zu einer gewaltigen Popularität gelangt ist. Dasselbe bezieht sich auf die Funktion einiger Organe, deren physiologische Rolle und Bedeutung, ungeachtet eines großen Aufwandes von Mühe und Arbeit, in tiefes Dunkel gehüllt ist. »Denn eben wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zur rechten Zeit sich ein«; — so sprach einmal ein weiser Mann, der zwar von »inneren Sekretionen« noch nichts ahnte, dafür aber über manche andere Dinge um so besser Bescheid wußte.

Versuchen wir es denn, uns zunächst die wichtigsten Punkte klar zu machen, die in bezug auf die Erforschung der Physiologie der Nebenniere[1]) bisher zu verzeichnen sind.

Interrenal- und Adrenalsystem.

Da ist zunächst die Tatsache hervorzuheben, daß die Nebennieren, wie *Biedl*[2]) in seinem wertvollen und lehrreichen Werke über »Innere Sekretion« auseinandersetzt, weder morphologisch noch genetisch, weder physiologisch noch pathologisch

---

1) **Literatur über die chemische Physiologie der Nebenniere:** Swale Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 451—586 (1910). R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 308—331 (1910). H. Boruttau, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, II, 18—35 (1907) u. Ergänzungsbd. 131—141 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion, Verl. von Urban v. Schwarzenberg, 1910, 120—280. G. Bayer, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. pathol. Anat. **14**, 1910. O. v. Fürth, Biochem. Handlexikon **5**, 495—503 (1910).

2) A. Biedl, Innere Sekretion, S. 123—232, vgl. auch Swale-Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 510—520 (1910).

einheitliche Organe, vielmehr aus der Vereinigung von zwei verschiedenen, von einander unabhängigen Organsystemen hervorgegangen sind. Organe, die den Nebennieren der Säugetiere an die Seite zu stellen sind, finden sich, mit Ausnahme des Amphioxus, innerhalb der ganzen Wirbeltierreihe. Es scheint, daß bei allen tiefer als die Lurche stehenden Wirbeltieren, z. B. bei den Selachiern, an Stelle der Nebennieren zwei vollkommen getrennte Organsysteme sich finden: Das aus dem Mesoderm stammende, der Nebennierenrinde analoge »Interrenalsystem« einerseits und das dem Nebennierenmarke gleichwertige »Adrenalsystem«, welches gemeinsam mit dem Sympathicus sich von einer ektodermalen Anlage herleitet. »Die Entstehung der Nebenniere ist nur ein späterer Abschnitt der Entwicklungsgeschichte beider Systeme, der letzte genetische Vorgang, bei welchem eine Vereinigung von Interrenal- und Adrenalgewebe stattfindet ... Die vergleichende Embryologie erbringt somit den genetischen Beweis für zwei selbständige Nebennierensysteme im Tierkörper, zeigt aber andererseits eine in der Phylogenese stetig zunehmende und inniger werdende Vereinigung derselben. Angesichts dieser Tatsache taucht die Frage auf, ob durch diese Verschmelzung nur ein morphologisch einheitliches Organ entstanden ist, oder ob wir in der Verbindung der zwei heterogenen Systeme auch den Ausdruck einer engeren funktionellen Zusammengehörigkeit beider und in der Nebenniere vielleicht eine funktionelle höhere Organeinheit erblicken sollen.« Die letztere Auffassung findet aber, wenn man die Sachlage objektiv betrachtet, eigentlich nur in der anatomischen Gefäßanordnung in Rinde und Mark eine gewisse Stütze. Sie schien auch einen physiologischen Untergrund zu gewinnen, als französische Autoren eine Vorstufe des Adrenalins in der Nebennierenrinde gefunden zu haben behaupteten; eine Nachprüfung durch *Gustav Bayer*[1]) hat jedoch Versuchsfehler als Basis dieser vermeintlichen Entdeckung ergeben.

Das »Adrenalgewebe« erscheint durch seine Fähigkeit, Adrenalin oder Suprarenin, den charakteristischen Bestand-

1) G. Bayer (Inst. f. allgem. u. experim. Pathol. Innsbruck), Biochem. Z. **20**, 178 (1909).

teil des Nebennierenmarkes, zu produzieren, ausreichend gekennzeichnet. Der Nachweis desselben kann leicht auf physiologischem oder auf morphologischem Wege erfolgen, auf ersterem durch Prüfung auf eine blutdrucksteigernde Wirkung der Extrakte bei intravenöser Injektion. (So ist z. B. die Natur der Suprarenalkörper von Selachiern sowie diejenige des »*Zuckerkandlschen* Organes« durch *Biedl* und *Wiesel*[1]) zweifellos festgestellt worden.)

Der histologische Nachweis beruht auf der Eigenschaft des Suprarenins, eine Lösung von Kaliumbichromat unter Braunfärbung zu reduzieren. Über die Verbreitung und Bedeutung des »chromaffinen Gewebes« sind wir insbesondere durch die schönen Untersuchungen von *Alfred Kohn* unterrichtet worden. Die Säugetiere allein von allen Tieren besitzen ein ganz von »Rindensubstanz« umgebenes Nebennierenmark[2]). *Kohn* ist der Meinung, daß das Mark nichts anderes ist als wie eine in die »Nebennierenrinde« eingeschlossene Gruppe chromaffiner Zellen. Eine auffallende Masse chromaffinen Gewebes kann z. B. beim Hunde nachgewiesen werden, wenn man die Eingeweide aus der Bauchhöhle entfernt und die freigelegten retroperitonealen Gebilde mit Kaliumbichromat durchtränkt. Das »Paraganglion aorticum« von *Kohn* offenbart sich bei dieser Behandlung als ein dunkelbrauner welliger Streifen, welcher sich vorne an der Bauchaorta hinzieht[3]). Beim Neugeborenen scheint das chromaffine Gewebe erhöhte Bedeutung zu besitzen: Das Nebennierenmark ist bei ihm stark entwickelt; auch findet sich am Ursprunge der Arteria mesenterica inferior ein stark entwickeltes »*Zuckerkandlsches* Organ«, das vorwiegend aus chromaffinen Zellen besteht. Beim Erwachsenen atrophiert das Organ früher oder später. Chromaffines Gewebe findet sich ferner am Herzen in der Nähe der linken Coronararterie in solcher Menge angehäuft, daß die Menge desselben diejenige in der Nebennierenmarksubstanz übertreffen kann[4]). Auch die Karotisdrüse besteht aus

1) A. Biedel und J. Wiesel (Inst. f. allgem. u. experim. Pathol. Wien), Pflügers Arch. **91**, 435 (1902).

2) Vgl. Swale-Vincent, l. c. S. 515.

3) Swale-Vincent, l. c. S. 517.

4) J. Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. **19**, 723 (1906).

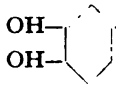
Gruppen chromaffiner, von Nervenfasern durchsetzter Zellen usw. Es scheint, daß diese »Paraganglien« nach Exstirpation der Nebenniere sowie nach krankhafter Degeneration derselben unter Umständen hypertrophieren können, und es liegt nahe, an eine vikariierende Tätigkeit derselben zu denken. Jedenfalls machen es diese Verhältnisse verständlich, daß auch, falls die sekretorische Tätigkeit des chromaffinen Apparates eine lebenswichtige Rolle zu erfüllen haben sollte, die Exstirpation der Nebennieren nicht den Tod des Versuchstieres notwendigerweise zur Folge haben muß.

Konstitution des Suprarenins.

Die Frage nach der chemischen Konstitution des blutdrucksteigernden Bestandteiles der Nebenniere ist nunmehr gänzlich abgeschlossen. Nachdem *Oliver* und *Schäfer* in London im Jahre 1895 die merkwürdige blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenextraktes entdeckt hatten, ist die Frage nach der Natur des außerordentlich zersetzlichen Bestandteiles von vielen Seiten her in Angriff genommen worden. Ich habe seinerzeit für diese Substanz, die von mir in *Hofmeisters* Laboratorium (wie später der Vergleich mit dem kristallisierten Präparate ergeben hat) frei von nachweisbaren Beimengungen dargestellt worden war, die Bezeichnung »Suprarenin« vorgeschlagen. Der letzte Schritt zur Reindarstellung ist jedoch erst *Takamine* und *Aldrich* gelungen, als sie fanden, daß die Substanz, welche sie »Adrenalin« nannten, aus konzentrierten Lösungen durch Ammoniak in kristallinischer Form abgeschieden werden kann. Damit war für die weitere Forschungsarbeit eine feste Grundlage gegeben. Heute gehört die lange Kette von Streitfragen und Irrtümern, welche sich an die Erforschung des Suprarenins geknüpft hatte, längst der Vergangeheit an. Innerhalb eines einzigen Dezenniums ist der mühevolle Weg, der von der Entdeckung der physiologischen Bedeutung dieser Substanz zu ihrer fabriksmäßigen synthetischen Darstellung geführt hat, durchmessen worden[1]), und heute zweifelt

1) Vgl. insbes. die Arbeiten von Moore, S. Fränkel, Mühlmann, Gürber, Fürth, Abel, Metzger, Aldrich, Takamine, Pauly, Jowett, Bertrand, Friedmann u. a. (**Literaturverzeichnis** bei O. v. Fürth, Biochem. Zentralbl. **2**, 1 [1903] und Biochem. Handlexikon **5**, 495—503 [1911], Swale-Vincent, l. c. und G. Bayer, l. c.).

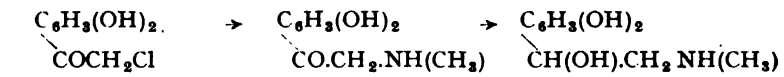
niemand mehr daran, daß dem Suprarenin die Formel



zukommt.

Synthese des Suprarenins.

Die Synthese des Suprarenins ist in der Weise bewerkstelligt worden, daß ein durch Umsetzung von Chloracetobrenzkatechin mit Methylamin entstehendes Keton (das Adrenalon) mittels Aluminiumspänen in Gegenwart von Mercurisulfatlösung zum Alkohol reduziert worden ist[1]):



Chloracetobrenzkatechin — Adrenalon — Suprarenin.

Bereits das Adrenalon zeigt die charakteristische Blutdruckwirkung; dieselbe wird jedoch durch Reduktion des Ketons zum Alkohol um ein Vielfaches verstärkt.

Auch durch Umsetzung der Verbindung $(OH)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2Cl$ mit Methylamin wird eine Substanz von gleichem pharmakologischen Verhalten wie das Suprarenin erhalten[2]); doch ist es zweifelhaft, ob es sich dabei wirklich um Suprarenin als solches handelt[3]).

Auf synthetischem Wege gelangt man zunächst zu dem razemischen dl-Suprarenin. Die Spaltung desselben gelingt durch Überführung in das Bitartrat, da die beiden optisch-aktiven Komponenten eine sehr verschiedene Löslichkeit in Methylalkohol aufweisen[4]). Das natürlich vorkommende Suprarenin ist linksdrehend. Das künstlich gewonnene d-Suprarenin ist bedeutend schwächer wirksam als das l-Suprarenin[5]).

Bildung des Suprarenins im Organismus.

Die Art, wie das Suprarenin im Organismus entsteht, ist gänzlich unbekannt. Es liegt dabei natürlich am nächsten, an die

1) Stolz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 4149 (1904), Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning. Deutsches Reichspatent Klasse 129, Nr. 152814, 155652 u. 157300. E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. **6**, 92 (1904); **8**, 95 (1906).

2) Böttcher, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 253 (1909).

3) Pauly, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **42**, 484 (1909).

4) Flächer, Z. f. physiol. Chemie **58**, 189 (1908).

5) E. Abderhalden mit F. Müller, Thies, Slavu, Z. f. physiol. Chemie **58**, 185 (1908); **59**, 22, 129. Cushny, Journ. of Physiol. **37**, 130 (1908).

zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles zu denken. Eine unter sehr vielen Möglichkeiten findet in der *Friedmannschen* Vermutung ihren Ausdruck, derzufolge das Suprarenin aus einem hypothetischen Oxyphenylserin unter Methylierung und Kohlensäureabspaltung entstehen könnte[1]).

$(OH)C_6H_4.CH(OH).CH(NH_2).COOH \rightarrow (OH)_2C_6H_3.CH(OH).CH(NHCH_3).COOH \longrightarrow (OH)_2C_6H_3.CH(OH).CH_2(NH.CH_3)$.

Behauptungen, denen zufolge Suprarenin bei Autolyse von Nebennieren in Gegenwart von Tyrosin, Brenzkatechin oder Tryptophan auf fermentativem Wege neu gebildet werden sollte[2]), sind durchaus unsicherer Natur und teilweise bereits direkt widerlegt[3]); das gleiche gilt, wie schon erwähnt, für Angaben über das Vorkommen eines »Proadrenalins« in der Rindensubstanz der Nebenniere.

Quantitative Bestimmung u. Nachweis des Suprarenins.

Die hier, ebenso wie bei vielen anderen mit der Nebennierenphysiologie zusammenhängenden Fragen herrschende Unsicherheit ist vor allem durch die Mängel der bei der quantitativen Bestimmung des Suprarenins angewandten Methodik hervorgerufen worden. Es ist dies um so bedauerlicher, als die schönen Farben- und Reduktionsreaktionen des Adrenalins zweifellos sehr günstige Vorbedingungen für eine exakte Bestimmung schaffen. So habe ich schon vor vielen Jahren ein brauchbares kolorimetrisches Bestimmungsverfahren ausgearbeitet, das auf der *Vulpianschen* Reaktion beruht, d. h. auf der prächtigen Karminfärbung, welche eine Suprareninlösung bei Gegenwart von Eisensalzen und bei alkalischer Reaktion annimmt[4]). Auf die analoge schöne smaragdgrüne Färbung, welche bei saurer Reaktion eintritt, hat später *Battelli*[5]) ein Bestimmungsverfahren gegründet. Französische Autoren[6]) basierten ein solches auf der

1) E. Friedmann, l. c.

2) Halle, Hofmeisters Beitr. **8**, 276 (1906). Abelous, Soulié et Toujan, C. R. Soc. e Biol. 1905—1906. H. Boruttau, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 474 (1907).

3) G. Bayer, Biochem. Z. **20**, 178 (1909). A. J. Edwins and P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **40**, 275 (1910).

4) O. v. Fürth, Z. f. physiol. Chemie **29**, 115 (1900).

5) F. Battelli, C. R. Soc. de Biol. **54**, 571 (1902).

6) Abelous, Soulié et Toujan, C. R. Soc. de Biol. **57**, 301 (1906).

Rosafärbung, welche Suprareninlösungen bei Jodeinwirkung annehmen: sie versetzten die zu untersuchende Flüssigkeit mit Jodlösung, fügten Stärke hinzu, beseitigten den Jodüberschuß mit Hyposulfit und verglichen schließlich die entstandene Rosafärbung kolorimetrisch mit einer analog behandelten Standardlösung von bekanntem Suprareningehalte. Die Verläßlichkeit des letztgenannten Verfahrens scheint mir jedoch recht fraglich, wie denn auch der Suprareninnachweis mittels Quecksilberchlorids[1]), welcher auf einer analogen oxydativen Umsetzung unter Auftreten einer Rosafärbung beruht, sich nicht ohne weiteres als brauchbar erwiesen hat[2]). Eine Modifikation der Jodmethode unter Anwendung von Jodsäure ist beim Nachweise minimaler Suprareninmengen[3]) von Nutzen. Bemerkenswert ist ferner eine Beobachtung *G. Bayers*, derzufolge verschiedene Farbenreaktionen des Suprarenins bei Gegenwart aromatischer Amidosulfonsäuren (z. B. der Sulfanilsäure) eine bedeutende Steigerung ihrer Empfindlichkeit erfahren[4]).

Daß auch die physiologischen Methoden des Suprareninnachweises, auf die ich später noch zurückkommen werde, sehr wertvolle Dienste leisten können, ist allgemein bekannt. Es gilt dies sowohl für den kymographischen Nachweis der Blutdrucksteigerung, als auch für die *Meyersche* Arterienstreifenmethode, für die *Läwensche* Durchströmungsmethode, für die (aus dem *Gottliebschen* Laboratorium hervorgegangene) Prüfung am überlebenden Uterispräparate sowie für die *Ehrmannsche* Froschbulbusmethode. Der Umstand jedoch, daß die Spezifität insbesondere der letztgenannten Reaktion vielfach bedeutend überschätzt und alles, was die Pupille eines enukleierten Froschbulbus mydriatisch macht, ohne weiteres als Suprarenin angesprochen worden ist, hat so manchen Irrtum verschuldet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Blutserum Substanzen enthält, die nicht nur der Froschpupille, sondern auch dem

1) Comessati, Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 37; Zentralbl. f. Physiol. **23**, 175 (1909).

2) K. Boas, Zentralbl. f. Physiol. **22**, 825 (1909); **23**, 252 (1909).

3) S. Fränkel und Allers, Biochem. Z. **18**, 40 (1909). L. Krauß, ibid. **22**, 131 (1909), vgl. A. J. Ewins, Journ. of Physiol. **40**, 317 (1910).

4) G. Bayer, Biochem. Z. **20**, 178 (1909).

überlebenden Uterus gegenüber sich ähnlich wie Suprarenin verhalten[1]).

Innere Sekretion d. Nebennieren.

Die feinere Ausgestaltung der Methodik des Nachweises und der quantitativen Bestimmung des Suprarenins hat auch in die so wichtige Frage der inneren Sekretion desselben einige Klarheit gebracht. Bereits vor mehr als 50 Jahren hatte *Vulpian*, der Entdecker der »eisengrünenden Substanz«, behauptet, daß die letztere aus den Nebennierenzellen in die Blutbahn sezerniert wird, daß die Nebenniere sonach eine echte Blutgefäßdrüse ist. Zahlreiche spätere Untersucher haben sodann in der Nebennierenvene korpuskuläre Elemente gefunden, welche die Farbenreaktionen des Suprarenins geben[2]). Die Entdeckung der blutdrucksteigernden Wirkung des letzteren ergab die Möglichkeit, den Übertritt dieser Substanz in die Blutbahn auch auf physiologischem Wege zu prüfen[3]). Es geschah dies in der Weise, daß das aus den Nebennierenvenen abströmende Blut aufgefangen und untersucht wurde. Auch versuchte man durch temporäre Abklemmung der Vene den Suprareninzufluß zeitweise aus dem Blute fernzuhalten und man hat eine Blutdrucksteigerung nach vorangegangener Senkung beobachtet, wenn das in den Nebennieren anscheinend gestaute Suprarenin nach Beseitigung des Hindernisses wieder dem Blute zuströmen konnte.

Man wird auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmateriales den Übertritt von Suprarenin in das fließende Blut nicht wohl bezweifeln können. Die in einem Kubikzentimeter Cavablut eines Kaninchens enthaltene Suprareninmenge ist auf 0.000,0001 bis 0.000,0005 Gramm, das in der Gesamtblutmenge eines Men-

1) Vgl. P. Trendelenburg, Arch. f. exper. Pathol. **63**, 161 (1910). E. Bröking und P. Trendelenburg, Deutsches Arch. f. klin. Med. **103**, 168 (1911). O'Connor (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Münchener med. Wochenschr. **58**, 1439 (Juli 1911).

2) **Literatur:** G. Bayer, Ergebn. d. pathol. Anat. **14**, 28 (1910), vgl. auch O. Stoerk und H. v. Haberer, Arch. f. mikr. Anat. **72**, 481 (1908).

3) Cybulski, Biedl, Dreyer, Strehl und Weiß, Battelli, Salvioli und Pezzolini, Ehrmann (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **53**, 97 (1905); **55**, 39 (1906). Watermann und Smit, Pflügers Arch. **124**, 198 (1908). Young und Lehmann, Journ. of Physiol. **37**, Proc. Physiol. Soc. (1908). L. Asher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 20 (1911).

schen enthaltene Quantum auf etwa 12 Milligramm geschätzt worden[1]).

Einfluß des Nervensystems auf die sekretorische Tätigkeit der Nebenniere.

Biedl[2]) hat seinerzeit angegeben, daß die Sekretion der Nebenniere dem Einflusse des Nervensystemes unterworfen ist, und daß die Nervi splanchnici nicht nur Gefäßnerven, sondern auch Sekretionsnerven für dieses Organ führen. Dieser Befund hat mehrfach Bestätigung gefunden[3]). Eine sehr beachtenswerte Methode, um die innere Sekretion der Nebenniere und deren Abhängigkeit von nervösen Einflüssen zu studieren, ist kürzlich von *Asher* angegeben worden. Beim Kaninchen werden alle von der Aorta abdominalis abgehenden Arterien, mit Ausnahme derjenigen, welche zu den Nebennieren verlaufen, abgebunden und hierauf alle Eingeweide mit Ausnahme der Nebenniere und der Leber exstirpiert. Hierauf wird die Pfortader abgebunden, das Rückenmark hoch durchschnitten, künstliche Atmung eingeleitet und der Blutdruck der Carotis oder Femoralis geschrieben. Man erhält so ein stundenlang brauchbares Präparat. Faradische Reizung der Nervi splanchnici ergibt nun eine merkliche Blutdrucksteigerung. Nach Abklemmung der Nebennierengefäße hört jeder Effekt der Splanchnicusreizung auf, um sich wieder einzustellen, nachdem die Abklemmung beseitigt worden ist; daraus ergibt sich, daß es wirklich eine Mehrabsonderung von Suprarenin ist, welche den Blutdruck hier in die Höhe treibt[4]). Dagegen ist Vagusreizung, sowie auch Atropin und Pilokarpin in Bezug auf die Nebennierensekretion unwirksam[5]).

Im Zusammenhange mit dem eben Gesagten gewinnen Beobachtungen, die kürzlich von amerikanischen Autoren[6]) in Bezug auf den Einfluß von psychischen Erregungen auf die sekretorische Funktion der Nebenniere mitgeteilt worden sind, ein

1) Ehrmann, l. c. Watermann and Smit, l. c. A. Fränkel, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 395 (1909).

2) A. Biedl, Pflügers Arch. **67**, 443 (1897).

3) G. P. Dreyer, Amer. Journ. of Physiol. **2**, 203 (1899). Watermann and Smit, l. c. Tscheboksaroff, Pflügers Arch. **137**, (1910).

4) L. Asher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 20 (1911).

5) Tscheboksaroff, l. c. Ehrmann, l. c.

6) W. B. Cannon and D. de la Paz (Harvard Medical School), Journ. of the Amer. Med. Assoc. **66**, 742 (1911) und Amer. Journ. of Physiol. **28**, 64 (1911).

erhöhtes Interesse. Bei der Katze bewirkt z. B. Furcht eine Reihe von Reizerscheinungen von seiten des Sympathicus: Erweiterung der Pupillen, Bewegungshemmung des Darmes und des Magens, beschleunigte Herztätigkeit, Sträuben der Haare u. dgl. Es ergab sich nunmehr die Frage, ob nicht auch etwa eine gleichzeitig vermehrte sekretorische Tätigkeit der Nebennieren nachweisbar sei, und in der Tat war im Blute einer Katze, die durch einen bellenden Hund in einen Zustand hochgradiger Aufregung versetzt worden war, eine sehr merkliche Steigerung des Suprareningehaltes des Blutes dem Ruhestande gegenüber nachweisbar. (Als sehr empfindliches Testobjekt dienten hier Längsstreifen aus Darmmuskulatur, die dem Suprarenin gegenüber in einer Verdünnung des letzteren von 1 : 20 Millionen empfindlich sind.) Die Autoren machen darauf aufmerksam, daß andauernde Sympathicusreizung, welche *Ashers* Befunden zufolge auch eine andauernde Blutdrucksteigerung zur Folge haben kann, möglicherweise als Folge einer erhöhten Nebennierensekretion zu atheromatösen Gefäßerkrankungen sowie zu Glukosurie führen könnte; es wäre wirklich verführerisch, an eine Beteiligung eines ähnlichen Zusammenhanges bei jenen Vorgängen zu denken, wo sich pathologische Erscheinungen der genannten Art, wie dies so häufig der Fall ist, im Anschlusse an heftige und andauernde Gemütsbewegungen einstellen. Es ist ja selbstverständlich, daß Hypothesen solcher und ähnlicher Qualität mit der schärfsten Kritik behandelt werden müssen. Dennoch meine ich, daß es der klinischen Forschung zum Nachteil gereichen müßte, wenn sie derartigen, ihr durch das Experiment gegebenen Anregungen gegenüber sich von vornherein durchaus ablehnend verhalten wollte.

Angaben über Verminderung des Suprareningehaltes der Nebennieren, bzw. vermehrten Übertritt dieser Substanz nach erschöpfender Muskelarbeit[1]), sowie nach langdauernder Narkose[2]) haben keine eindeutige Bestätigung gefunden[3]). Ähnliche

1) F. Battelli et G. B. Boatta, C. R. Soc. de Biol. **54**, 1203 (1902). H. Schur und J. Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1908, 247.

2) H. Schur und J. Wiesel, l. c. J. Hornowski, Arch. de méd. expérim. **21**, 702 (1909).

3) R. H. Kohn (Physiol. Inst. Prag), Pflügers Arch. **128**, 519 (1909).

Angaben in bezug auf Einfluß des Hungers[1]), der Kastration[2]), der Erkältung[3]) sowie einer langen Agonie[4]) bedürfen dringend einer Nachprüfung[4]).

Dagegen könnte vielleicht der Zuckerstich auf dem Wege der Splanchnicusreizung eine intensive Suprareninsekretion aus dem chromaffinen Gewebe der Nebenniere auslösen, und man mußte immerhin daran denken, ob nicht der Piqurediabetes eine Suprareninglukosurie sei. *Kahn* beobachtete, wenn er einem Kaninchen eine Nebenniere exstirpierte, dann den Zuckerstich machte und sodann die zweite Nebenniere auf der Höhe der Glukosurie exstirpierte, daß die Chromierbarkeit in der letzteren fast vollständig verschwunden war. Dagegen leugnet *E. Th. von Brücke*, daß das Zustandekommen des Piqurediabetes durch eine gesteigerte Adrenalinsekretion bedingt ist, da er die vasokonstriktorische Wirkung des während der Zuckerstichglukosurie entnommenen Serums nicht gesteigert fand[5]).

Wird bei einem Hunde die Aorta in der Brusthöhle kurze Zeit komprimiert, so steigt der Blutdruck nachher etwas höher, als er vor der Kompression gewesen war. *Popielski*[6]) will dies als Wirkung der während der Kompression der Aorta gebildeten und nach Aufhebung des Druckes aus den Nebennieren ausgeschwemmten Suprareninmengen erklären. Daß der Vorschlag dieses Forschers, bei Kollaps und Vergiftungen die Aorta für kurze Zeit zu komprimieren, um dadurch nachher eine Blutdrucksteigerung zu

1) F. Venulet und G. Dimitrowsky, Arch. f. exper. Pathol. **68**, 460 (1910). F. Luksch (Pharmakol. Inst. Prag, Vorst. J. Pohl), ibid. **65**, 161 (1911).

2) F. Schenk (Pharm. Inst. Prag, Vorst. J. Pohl), Arch. f. exper. Pathol. **64**, 362 (1911).

3) K. Reicher, Berliner klin. Wochenschr. 1908, 1435.

4) A. Cevidalli und F. Leoncini, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 219 (1910).

5) R. H. Kahn (Physiol. Inst. Prag), Pflügers Arch. **140**, 209 (1911). N. Watermann (Rotterdam), ibid. **142**, 104 (1911). E. Th. v. Brücke (Physiol. Inst. Leipzig), Münchener med. Wochenschr. 1911, 1389.

6) L. Popielski (Inst. f. experim. Pharm. Lemberg), Pflügers Arch. **139**, 571 (1911). H. Schiota (unter Leitung von A. Kreidl, Wien), Pflügers Arch. **128**, 431 (1909). R. Th. Schwarzwald, Zentralbl. f. allg. Pathol. 1909, 503.

erzielen, bei den Praktikern viel Anklang finden wird, erlaube ich mir zu bezweifeln.

Exstirpation d. Nebennieren.

Falls die innere Sekretion der Nebennieren wirklich, wie es dem Mitgeteilten zufolge den Anschein hat, einen so mächtigen Einfluß auf den Blutdruck ausübt, muß man wohl von vornherein erwarten, daß die Exstirpation der Nebennieren als ein folgenschwerer Eingriff zu betrachten sei. Seitdem *Brown-Séquard* im Jahre 1856 aus seinen Versuchen den Schluß gezogen hatte, daß der Wegfall beider Nebennieren innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt, wird in einer schier endlosen Literatur, auf die ich hier nicht genauer eingehen möchte, die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebenniere erörtert, ohne daß man bisher zu einer endgiltigen Einigung gelangt wäre.

Die meisten Autoren sind wohl gegenwärtig der Meinung, daß der Ausfall beider Nebennieren innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt und sind geneigt, die zahlreichen Beobachtungen, welche das Überleben von Tieren nach Exstirpation beider Nebennieren betreffen, auf die kompensatorische Hypertrophie akzessorischer Organe (s. o.) zurückzuführen, wie denn auch nach Ausschaltung nur einer Nebenniere die vikariierende Mehrleistung der anderen vielfach in einer kompensatorischen Hypertrophie zum Ausdrucke gelangt[1]).

Relative Bedeutung der Rinde u. des Markes.

In Bezug auf die Frage der relativen Bedeutung der Rinde und des Markes für die Erhaltung des Lebens ist *Biedl* der Meinung, daß für das Überleben der Tiere die Rinde, oder richtiger gesagt, das Interrenalgewebe unentbehrlich ist. Säugetiere, denen der Hauptanteil der Nebennieren operativ entfernt worden war, konnten überleben, wenn man ihnen etwa ein Achtel der Organe zurückgelassen hatte, vorausgesetzt, daß der zurückbleibende Anteil aus Rindengewebe bestand. Die Zerstörung des Nebennierenmarkes, soweit sich dieselbe nach Spaltung des Organes auf operativem Wege ausführen ließ, blieb in *Biedls* Versuchen ohne schwere Folgen. Dagegen ist es ihm nie gelungen, Tiere, bei denen durch möglichst sorgfältige Abtragung die Nebennierenrinde entfernt und die Marksubstanz,

1) **Literatur über Ausfall der Nebennieren:** A. Biedl, Innere Sekretion 132—164, 1910. Swale-Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 521—541 (1910).

soweit als tunlich, geschont worden war, am Leben zu erhalten. Im gleichen Sinne fielen Versuche an Selachiern aus, bei denen durch die vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane von vornherein günstige Versuchsbedingungen geschaffen sind. Auf die experimentelle Exstirpation des Adrenalsystems mußte hier zwar verzichtet werden. Dagegen gelang es insbesondere bei Rochen, eine totale Exstirpation des Interrenalgewebes auszuführen. »Spätestens drei Wochen post operationem« sagt *Biedl*, »gingen solche ihrer Interrenalorgane beraubte Rajiden unter den Erscheinungen allgemeiner Prostration zugrunde . . . Durch die Versuche glaube ich wohl einwandfrei den Beweis erbracht zu haben, daß die Ausrottung des Interrenalgewebes allein mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist und unter Erscheinungen zum Tode führt, welche den nach Nebennierenexstirpation zu beobachtenden an die Seite zu stellen sind.«

Leider sind die Erscheinungen nach Ausfall der Nebennieren so wenig charakteristisch (es handelt sich um Abmagerung, Absinken der Temperatur, Muskelschwäche, Prostration u. dgl.), daß mit diesen Symptomen wenig anzufangen ist.

Transplantation d. Nebennieren.

Die Methode der Organtransplantation, welche z. B. bei der Erforschung der Pankreasfunktion so große Fortschritte gezeitigt hat, vermochte einstweilen auf dem Gebiete der Nebennierenphysiologie nur geringe Erfolge zu erzielen und man war bis vor kurzem der Meinung, daß nach Verpflanzung der Nebennieren zum mindesten das Mark unter allen Umständen verschwindet. Allerdings ist es *v. Haberer* und *Stoerk* gelungen, indem sie die Nebennieren unter Erhaltung eines Gefäßstieles in die benachbarten Nieren transplantierten, Dauererfolge zu erzielen. Doch handelt es sich ja in diesem Falle doch nur um eine Dislokation bei erhaltener Blutzufuhr, nicht aber um die Einheilung eines vollständig losgelösten Organes[1]).

Morbus Addisonii.

Die großen Lücken, welche die Symptomatologie der Nebennierenexstirpation in unserem Wissen gelassen hat, sind auch

1) v. Haberer und Stoerk, Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 305 u. 338. H. Schiota (unter Leitung von A. Kreidl, Wien), Pflügers Arch. **128**, 431 (1909).

durch das seit mehr als einem halben Jahrhunderte mit großem Eifer betriebene Studium des Morbus Addisonii nur sehr unvollständig ausgefüllt worden[1]). Die Pathologie und Klinik der Nebennierenerkrankungen, von der uns *v. Neussers* und *Wiesels* Monographie ein abgerundetes Bild entwirft, legt der Biochemie zahlreiche Fragen vor, auf die einstweilen leider jede Antwort fehlt.

Unter den Symptomen des Morbus Addisonii steht neben der charakteristischen Pigmentanomalie, der »Bronzehaut«, hochgradige Muskelschwäche, ein Komplex gastrointestinaler Störungen sowie eine auffallende Abmagerung im Vordergrunde. Inwieweit die Läsion der Nebennieren als solche, inwieweit diejenige benachbarter sympathischer Nervenapparate für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen ist, läßt sich einstweilen kaum mit Sicherheit auseinanderhalten. Seitdem man die charakteristische Blutdruckwirkung des Suprarenins kennen gelernt hat, ist auch dem Verhalten des Blutdruckes beim Morbus Addisonii besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Es gibt nun allerdings Fälle dieser Erkrankung, wo der Blutdruck auffallend niedrig ist; diesen stehen aber auch wiederum andere Fälle gegenüber, wo derselbe kein auffallendes Verhalten zeigt[2]).

Allzuviel ist also damit einstweilen nicht anzufangen.

Die Untersuchung des Stoffwechsels hat wenig Charakteristisches geboten. Beachtung verdient die Angabe von *O. Porges*[3]), derzufolge Hypoglykämie ein charakteristisches Symptom des Morbus Addisonii sein soll. Die Zahl der diesbezüglich vorliegenden Beobachtungen ist vorderhand zu gering, um ein definitives Urteil zu gestatten; (immerhin ist Hypoglykämie auch bei nebennierenlosen Hunden beobachtet worden).

1) **Literatur über Morbus Addisonii:** E. v. Neusser, Die Erkrankungen der Nebenniere. Nothnagels Handb. **18** (1899). E. v. Neusser und J. Wiesel, ibid. 2. Aufl. Wien. Alfred Hölder. 1910. A. Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii. Gustav Fischer. Jena 1908.

2) Vgl. E. Münzer (Prag), Med. Klinik **1910**, Nr. 24.

3) O. Porges (Klinik v. Noorden, Wien), Zeitschr. f. klin. Med. **69**, 341 (1910). H. Schirokauer (Berlin), Berliner klin. Wochenschr. **48**, H. 33 Aug. 1911.

Ich werde in einer späteren Vorlesung noch Gelegenheit finden, Ihnen auseinanderzusetzen, wie wenig gefestigt unsere Vorstellungen über die wirkliche Rolle des Suprarenins bei der physiologischen Zuckermobilisierung sind. Es hätte daher wenig Sinn, wenn ich hier die Frage diskutieren wollte, ob die Adynamie bei der *Addison*schen Krankheit wirklich eine Folge der Herabsetzung des Blutzuckergehaltes sei.

Beziehung der Nebenniere zur Pigmentbildung.

Ein gewisser Fortschritt ist vielleicht in bezug auf die Pathogenese der Bronzehaut zu verzeichnen. Seinerzeit von mir entwickelte Vorstellungen über die enzymatische Pigmentbildung durch Einwirkung oxydativer Fermente auf zyklische Chromogene[1]) haben, wie es scheint, gegenwärtig ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden. Daß tierische »Tyrosinasen« auch Suprarenin unter Bildung dunkelgefärbter Produkte zu oxydieren vermögen, habe ich bereits im *Hofmeisterschen* Laboratorium beobachtet. Später hat *Neuberg* gezeigt, daß ein aus einem melanotischen Tumor gewonnenes Ferment auf Suprarenin im Sinne einer Farbstoffbildung einwirkt[2]). Wenngleich ich der Meinung bin, daß man viel zu weit geht, wenn man (wie es *Jäger* tut[3])) das Suprarenin als Muttersubstanz für alle eisenfreien Pigmente des Organismus hinstellen will, liegt es doch sicherlich nahe, daran zu denken, daß das Suprarenin, direkt oder indirekt, irgend etwas mit der Pigmentbildung der »Bronzed Skin« zu tun habe und zwar könnte man vermuten, daß eine Vorstufe des Suprarenins, welche unter normalen Verhältnissen im Nebennierenmarke in dieses letztere umgewandelt wird, wenn sie unter pathologischen Bedingungen dieser Umwandlung entgeht, sich nunmehr im Blute anhäuft und unter gewissen Bedingungen in der Haut oder in Schleimhäuten unter Mitwirkung von Enzymen einer oxydativen Umwandlung in »Melanin« unterliegt. Neuere Versuche deuten nun tatsächlich darauf hin, daß sich ein Chromogen nach Läsion der Nebennieren in der Haut anhäufen kann.

1) O. v. Fürth und H. Schneider, Hofmeisters Beitr. **1**, 229 (1901).

2) C. Neuberg, Virchows Arch. **192**, 514 (1908) und Zeitschr. f. Krebsforschung **8**, 195 (1910).

3) A. Jäger, Virchows Arch. **198**, 62 (1909).

Meirowski[1]) hat auf der Klinik *Neißer* in Breslau gezeigt, daß vom Körper losgelöste Haut unter Umständen beim längeren Verweilen im Wärmekasten eine Pigmentvermehrung aufweist, wobei neues Pigment aus einer ungefärbten Muttersubstanz entsteht, derart, daß dieses Verfahren einen gewissen Maßstab für die Leistungsfähigkeit der Haut in bezug auf Pigmentbildung abgibt. Dieser Versuch gelingt nun in der Regel beim Menschen nur, wenn die Hautproben dem betreffenden Individuum während des Lebens oder kurz nach dem Tode entnommen worden sind. Dagegen fiel mit der Haut eines Falles von *Addisonscher* Krankheit der Versuch auffallenderweise noch nach 5 Tagen positiv aus. In analoger Weise hat *Königstein*[2]) kürzlich beobachtet, daß die Haut von Hunden nach Exstirpation der Nebennieren durch eine gesteigerte Fähigkeit zu postmortaler Pigmentbildung ausgezeichnet ist.

Wie Sie sehen, hat weder das Studium der Nebennierenexstirpation noch dasjenige der *Addisonschen* Krankheit viel zur Klärung der Frage beigetragen, ob und inwieweit die »innere Sekretion« des Suprarenins aus der Nebennierenmarksubstanz in die Blutbahn hinein ein lebenswichtiger Vorgang sei.

Suprarenin-sekretion bei herabgesetztem Blutdruck.

Wenn die Aufgabe des Suprarenins wirklich darin besteht, den Blutdruck zu regulieren, wäre zu erwarten, daß eine künstliche Herabsetzung des Blutdruckes mit einer vermehrten Suprareninsekretion beantwortet wird. Eine solche bzw. eine Verminderung des Suprareningehaltes der Nebennieren ist jedoch nach Blutdruckherabsetzung durch Wittepeptoninjektionen[3]) sowie durch Aderlässe[4]) vermißt worden. Eine Regulierung des erniedrigten Blutdruckes durch vermehrte Suprareninsekretion scheint also nicht zu bestehen.

Dagegen fand *Paul Trendelenburg*, daß, wenn der Blutdruck einer Katze durch starken Aderlaß herabgesetzt wird, zwar die Minutenausflußmenge des Nebennierenblutes sehr erheblich ab-

1) E. Meirowski, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **2**, 438 (1909), vgl. H. Königstein, Münchener med. Wochenschr. **1909**, 2305.

2) H. Königstein, Wiener klin. Wochenschr. **32**, Nr. 17 (1910).

3) Nowicki, Virchows Arch. **205**, 100 (1911).

4) P. Trendelenburg (Pharmakol. Inst. Freiburg), Zeitschr. f. Biol. **57**, 90 (Sept. 1911).

nimmt, die Suprareninkonzentration aber so gesteigert wird, daß die in der Zeiteinheit austretende Menge dieser Substanz kaum verringert erscheint. Das macht den Eindruck, als ob der Organismus immerhin das Bestreben hätte, auch bei niedrigem Blutdrucke eine normale Suprareninzufuhr zum Blute aufrecht zu erhalten.

Funktionsstörung bei Intoxikationen und Infektionen.

Es hat nun aber weiterhin *Luksch*[1]) im Laboratorium von *Julius Pohl* sehr interessante Studien über die Funktionsstörung der Nebennieren bei Intoxikationen und Infektionen angestellt. Bei Tieren, die mit Phosphor oder Diphtherietoxin vergiftet, durch Nierenausschaltung urämisch gemacht, mit Bacterium coli, Tuberkelbazillen oder Staphylokokken infiziert worden waren, wurde eine Herabsetzung des Suprareningehaltes der Nebennieren festgestellt. Der Gedanke, daß das Versagen der Herzarbeit, wie es im Verlaufe verschiedener Infektionen und Vergiftungen so oft beobachtet wird, unter Umständen durch ein Versiegen der Suprareninsekretion und durch eine sich daran anschließende Erschlaffung des Gefäßsystems verursacht sein könnte, hat sicherlich etwas sehr Bestechendes. Einstweilen liegt die Frage so, daß ein Teil der erwähnten Befunde, soweit sie sich auf die Phosphorvergiftung[2]) und die Urämie[3]) beziehen, bestätigt worden ist, während ein Zusammenhang des Diphtherietodes mit einer Erschöpfung des chromaffinen Systems von anderer Seite bestritten wird[4]). Meines Erachtens sollte man es nicht unterlassen, diesem Gegenstande auch weiterhin Beachtung zu schenken. In tierärztlichen Instituten wäre auch Gelegenheit geboten, einschlägige Beobachtungen an größeren Tieren anzustellen, deren Nebennieren solche Dimensionen besitzen, daß man den Suprareningehalt darin in ganz exakter Weise auf kolorimetrischem Wege (s. o.) bestimmen

1) F. Luksch, Wiener klin. Wochenschr. **18**, 345 (1905), Berliner klin. Wochenschr. **1909**, Nr. 44. Lotos, Prag, 30. November 1909.

2) Formiggini, zit. n. Biochem. Zentralbl. **10**, Nr. 2042 (1910). E. Neubauer und O. Porges (Klinik v. Noorden, Wien), Biochem. Z. **32**, 290 (1911).

3) J. Parisot et A. Herter, C. R. Soc. de Biol. **1907**, II 821.

4) R. Ehrmann, Arch. f. exper. Pathol. **55**, 39 (1906). B. Hannes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 287 (1910).

kann. Solange man nicht mit chemischen, sondern nur mit physiologischen Methoden (Froschpupillenversuchen u. dgl.) arbeitet, wird es ohne grobe Täuschungen nicht abgehen.

Adrenalinämie bei Nephritis.

Wie wenig verläßliche und eindeutige Resultate die Versuche liefern, minimale Suprareninmengen mit Hilfe der *Ehrmannschen* Froschbulbusmethode (Erweiterung der Pupille eines enukleierten Froschauges) quantitativ bestimmen oder auch nur schätzen zu wollen, lehrt ein Blick auf die Literatur über »Adrenalinämie bei chronischer Nephritis«. Vor einigen Jahren hat eine Mitteilung von *Schur* und *Wiesel*[1]), derzufolge »Herzhypertrophie, Gefäßschädigung und hoher Blutdruck bei Nephrosen auf die erhöhte Funktion des chromaffinen Gewebes zu beziehen sei«, sehr großes Aufsehen erregt. Die Befunde der genannten Autoren, welche auch angaben, »daß sich im Nephritikerserum auch chemisch mittelst der Eisenchloridreaktion Adrenalin nachweisen läßt, daß mithin die mydriatische Wirkung mit Sicherheit auf Adrenalin bezogen werden muß«, haben eine erstaunlich große Zahl von Nachprüfungen hervorgerufen[2]). Die Resultate derselben lauten durchaus widersprechend. Eine von *A. Fränkel*[3]) im Laboratorium *Gottliebs* ausgeführte Untersuchung, bei der eine Methode angewandt wurde, welche dem Froschbulbusverfahren entschieden weit überlegen ist, (nämlich die Beobachtung des überlebenden Kaninchenuterus nach *Kehrer*), ergab, daß im Blutserum Gesunder Suprarenin regelmäßig in kleinen Mengen aufgefunden werden kann, daß aber bei chronischer, mit Hypertonie verbundener Nephritis niemals einer Steigerung der Menge desselben der Norm gegenüber nachweisbar ist. Bei der für die chronische Nephritis charakteristischen Blutdrucksteigerung kann also sicherlich nicht dem Suprarenin die Hauptrolle zufallen, und dies um so weniger, als *Fränkel* bei einer anderen Erkrankung, dem Morbus Basedowii, eine scheinbare Vermehrung des

1) H. Schur und J. Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. **1907**, Nr. 23, 27, 40 und Deutsche med. Wochenschr. **1907**, 2136.

2) **Literatur über die Bedeutung des Suprarenins bei dauernder Blutdrucksteigerung, Nephritis und Herzhypertrophie:** G. Bayer, Ergebn. der pathol. Anat. **14**, 56—69 (1910).

3) A. Fränkel (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 395 (1909).

Suprarenins im Blute auf das Vier- bis Achtfache beobachtet hat, ohne daß von Hypertonie irgend etwas zu merken gewesen wäre.

Man wird es mir auch schwerlich übel nehmen können, wenn ich mich der kürzlich aufgetauchten Lehre von der »Autoadrenalinintoxikation« gegenüber skeptisch verhalte, derzufolge eine Blutung in das Nebennierenparenchym unter Umständen zu einer Überschwemmung des Körpers mit Suprarenin und zu einer tödlichen Intoxikation führen soll[1]).

Zerstörung des Suprarenins im Organismus.

Eine für das Verständnis der physiologischen Rolle des Suprarenins bedeutsame Frage ist die, wie denn diese Substanz aus dem Organismus verschwindet. Bekanntlich klingt die charakteristische Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion von Suprarenin sehr schnell im Verlaufe weniger Minuten ab und es mußte sich die Frage aufdrängen, wie diese auffällige Erscheinung denn zu erklären sei.

Nach den Anschauungen von *Straub* ist das Suprarenin ein »Potentialgift«, d. h. ein Gift, dessen Effekt, unabhängig vom absoluten Giftgehalt der seiner Wirkung unterliegenden Zellen, nur dann zur Geltung gelangt, wenn ein Konzentrationsgefälle in bezug auf den Giftgehalt der spezifisch beeinflußbaren Elemente und deren Umgebung besteht. Für das Suprarenin gelten insofern besondere Verhältnisse, als dasselbe einer raschen Zerstörung anheimfällt, daher sich ein definitiver Gleichgewichtszustand zwischen empfindlichen Zellen (z. B. den glatten Muskeln der Gefäßwand) und deren Umgebung nicht einzustellen vermag[2]).

Die Frage der Suprareninzerstörung ist durch Angaben kompliziert worden, denen zufolge das Serum der Versuchstiere auch noch nach Abklingen der Suprareninwirkung so große Mengen des intravenös injizierten Giftes enthalten sollte, daß diese normalerweise bei einem anderen Tiere noch eine typische Blutdrucksteigerung erzeugen könnten[3]).

1) L. Materna (Pathol. Inst. Graz), Zieglers Beitr. z. pathol. An. **48**, 236 (1910).

2) W. Kratschmer, Arch. f. exper. Pathol. **57**, 423 (1907). H. Ritzmann, ibid. **61**, 231 (1909). P. Trendelendurg, ibid. **63**, 161 (1910).

3) O. Weiß und J. Harris, Pflügers Arch. **103**, 510 (1904). R. Ehrmann, Arch. f. exper. Pathol. **53**, 97 (1905). J. de Vos und Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. **14**, 81 (1905).

Diese Angaben, welche das Problem in die dunklen Regionen der Giftgewöhnung hinüberzudrängen schienen, haben jedoch keine allgemeine Bestätigung gefunden[1]). Kürzlich hat *Paul Trendelenburg*[2]) die Frage neuerlich mit Hilfe der anscheinend sehr brauchbaren *Läwenschen* Methode[3]) untersucht, wobei die hinteren Extremitäten von Fröschen unter konstantem Drucke mit Ringerlösung durchströmt werden und der vasokonstriktorische Effekt des Suprarenins sich aus einer Verminderung der Ausflußmenge ergibt. *Trendelenburg* gelangt zu dem Resultate, daß die Zerstörung des Suprarenins im Warmblüterorganismus mit dem Absinken der Blutdrucksteigerung völlig parallel geht und daß, sobald der Druck zur Norm zurückgekehrt ist, die gesamte zugeführte Suprareninmenge auch schon aus dem Kreislaufe verschwunden ist. Wie diese Zerstörung aber vor sich geht, ist nicht genau bekannt. Versuche, die ich seinerzeit gemeinsam mit *Gustav Embden*[4]) an durchlüftetem, mit Suprarenin versetztem Blute ausgeführt habe, deuten darauf hin, daß es sich dabei um eine oxydative Zerstörung[5]) handelt, die durch das Blutalkali (und vermutlich auch durch andere Katalysatoren) beschleunigt, durch Säureionen jedoch gehemmt wird. Mit letzterem Umstande und mit der postmortalen Säurebildung in den Geweben hängt es wohl zusammen, daß *Embden* und ich bei Organbreiversuchen vielfach jeden Suprareninschwund vermißt haben, und daß *Kretschmer*[6]) durch Säureinfusionen das Abklingen der blutdrucksteigernden Wirkung sehr erheblich verzögern konnte. Das von *Langlois* untersuchte schnellere Abklingen der Wirkung beim Erwärmen, das langsamere bei der Abkühlung von Tieren stimmt mit der katalytischen Oxydationsbeschleunigung durch Wärmezufuhr überein.

1) J. Jakson, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 226, 1908/09.

2) P. Trendelenburg (Pharm. Inst. Freiburg), Arch. f. exper. Pathol. **63**, 161 (1910).

3) A. Läwen, Arch. f. exper. Pathol. **51**, 415 (1904).

4) G. Embden und O. v. Fürth (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **4**, 421 (1904).

5) F. Battelli, C. R. Soc. de Biol. **1902**, 1179, 1518. E. Siegel, Pflügers Arch. **138**, 617 (1911). B. Scholz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **102**, 117 (1911).

6) W. Kretschmer, Arch. f. exper. Pathol. **57**, 438 (1907).

Daß Suprarenin unter physiologischen Bedingungen in den Harn übertreten kann[1]), ist wiederholt behauptet, doch niemals wirklich bewiesen worden. Dagegen scheint ein solcher Übertritt sich, wie zuerst *Cybulski* beobachtet hat, nicht allzu schwer zu vollziehen, wenn der Organismus mit Suprarenin (insbesondere durch intrastomachale Einverleibung desselben) überschwemmt wird[2]).

Physiologische Wirksamkeit des Suprarenins.

Daß eine physiologisch so bedeutsame und so differente Substanz wie das Suprarenin (— dasselbe entfaltet bei intravenöser Injektion schon in einer Dosis von einem Millionstel Gramm pro Kilo Tier einen deutlichen blutdrucksteigernden Effekt —) nach allen Richtungen hin in bezug auf ihre physiologischen Wirkungen geprüft worden ist, ist selbstverständlich. Der geradezu ungeheure Umfang der einschlägigen Literatur gestattet mir nicht, auf die Einzelheiten derselben einzugehen; ich werde mich vielmehr mit einem kurzen Überblicke der wichtigsten Resultate begnügen müssen[3]).

Die für das Suprarenin so charakteristische Blutdrucksteigerung ist durch eine hochgradige Kontraktion peripherer Gefäße, sowie durch eine Verstärkung der Herzarbeit bedingt. Für die Beobachtung der ersteren hat sich neben dem Kymographionversuche das im Laboratorium von *M. von Frey*[4]) ausgearbeitete Studium der Tonusänderungen ausgeschnittener Arterienstreifen als fruchtbar erwiesen. Es hat sich weiterhin gezeigt, daß nicht alle Gefäßgebiete sich dem Suprarenin gegenüber gleichwertig verhalten, daß vielmehr die Gefäße der Lunge und des Gehirnes, sowie auch die Coronargefäße abweichend

1) Vgl. G. Commessati (Padua), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 233 (1909). H. Schur, Wiener klin. Wochenschr. **1909**, 1587. Diem (Klinik Eichhorst, Zürich), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 174 (1908).

2) G. Embden und O. v. Fürth, l. c. W. Falta und L. Ivcovic (Klinik v. Noorden), Wiener klin. Wochenschr. **22**, Nr. 51 (1909).

3) **Literatur über physiologische Wirkungen des Suprarenins:** H. Boruttau, Nagels Handb. d. Physiol. **2**, II, 24—36 (1907) und Ergänzungsband, 131 (1910). Swale-Vincent, Ergebn. d. Physiol. **9**, 541—560 (1910). G. Bayer, Ergebn. d. pathol. An. **14**, 43—55, 83—89, 96—98, 125—132 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion, 172—222 (1910).

4) v. Frey, Sitzungsber. d. physiol. med. Ges. Würzburg **1905**. O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol. **48**, 352 (1906); **50**, 93 (1908).

reagieren. Die im Beginne der Blutdrucksteigerung vielfach beobachtete Pulsverlangsamung ist auf eine Reizung des Vaguszentrums, die Beschleunigung der Herzaktion auf der Höhe der Wirkung auf eine Erregung der Nervi accelerantes zu beziehen. Systematische Versuche von *Langley*, *Elliot*, *Brodie*, *Dixon* und anderen Forschern haben gelehrt, daß das Suprarenin auf die verschiedensten Organe in gleicher Art einwirkt wie die Reizung der das betreffende Organ versorgenden sympathischen Nervenfasern. Daß es sich um eine direkte Beeinflussung der glatten Muskelfasern handelt, ist schon durch den Umstand unwahrscheinlich geworden, daß die Muskeln verschiedener Organe auf das Suprarenin durchaus verschieden und zwar bald mit Tonussteigerung, bald mit Tonushemmung reagieren. Da die Wirkung auch durch Nervendegeneration nicht aufgehoben wird, kann das Suprarenin seinen Angriffspunkt nur in den sympathischen Endapparaten haben, und zwar betrachtet *Langley* auf Grund ausgedehnter Untersuchungen, die sich nicht nur auf das Suprarenin, sondern auch auf das Nikotin, Kurare und auf andere Gifte beziehen, eine zwischen Nerven und Muskel eingeschaltete, histologisch jedoch nicht differenzierbare »rezeptive Zwischensubstanz« als den Angriffsort der Wirkung.

Das Suprarenin wirkt auf die glatte Muskulatur des Verdauungskanals, der Harnblase, der inneren Genitalorgane, der Haut, der Bronchien usw., allgemein ausgedrückt, im Sinne einer Tonusänderung ein, und zwar stimmt der Effekt mit einer Reizung der zuführenden Sympathicusfasern überein[1]).

Ein besonderes Interesse bietet die Wirkung des Suprarenins auf die glatte Muskulatur der Iris. Die Pupille des enukleierten Froschauges reagiert dem Suprarenin gegenüber, wie *Ehrmann* gezeigt hat, mit einer geradezu unglaublichen Empfindlichkeit, derart, daß sie dasselbe bereits in einer Verdünnung von 1 : 10 Millionen durch den Eintritt der Mydriasis anzeigt. Auch beim intakten Frosche bewirkt Applikation des Giftes maximale Pupillenerweiterung. Ganz anders dagegen verhält sich das Säugetier; hier ist unter normalen Verhältnissen die Instillation

1) Vgl. auch: L. Lichtwitz, Arch. f. exper. Pathol. **65**, 214 (1911).

des Suprarenins in bezug auf die Pupillenweite ganz oder fast ganz unwirksam. Wird jedoch das Ganglion cervicale supremum des Sympathicus reseziert, so tritt, wie *Meltzer*[1]) gefunden hat, nach Einträufelung von Suprarenin in den Bindehautsack eine Pupillenerweiterung ein, die beim intakten Tiere ausgeblieben war. *Otto Löwi*[2]) gebührt das Verdienst, den Wegfall sympathischer Hemmungen, der offenbar im Eintritte der Suprareninmydriasis beim Säugetier zum Ausdrucke gelangt und den er z. B. nach Pankreasexstirpation, bei manchen Fällen von Diabetes und von Morbus Basedowii beobachtet hat, methodisch verwertet zu haben. *Zak*[3]) hat die Suprareninmydriasis bei den verschiedensten Formen peritonealer Reizung (bei Magenkarzinomen, nach verschiedenen Bauchoperationen, bei Peritonitis usw.) wahrgenommen. *Shima*[4]) hat unter *Kreidls* Leitung gefunden, daß von einer bestimmten Region des Frontallappens des Großhirnes, sowie vom Zervikal- und oberen Dorsalmarke aus Hemmungen zum Sphinkter pupillae verlaufen, deren Ausfall den Eintritt der »*Löwischen* Reaktion« bedingt. *Fröhlich* und *Löwi*[5]) sahen dieselbe unter dem Einflusse kleiner Kokainmengen, *E. P. Pick* und *Pineles*[6]) bei Tieren, die mit körperfremden Eiweißkörpern vorbehandelt worden waren, eintreten usw. Es scheint mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß das *Löwische* Phänomen ein sehr wertvolles Reagens auf gewisse Zustandsänderungen im Bereiche des sympathischen Nervensystems darstellt, deren genaueres Studium und deren Wertung weiterer Forschungsarbeit vorbehalten bleibt.

Das Suprarenin übt nicht nur auf glatte Muskeln und das Herz, sondern auch auf quergestreifte Skelettmuskeln eine charakteristische Wirkung aus. Dieselbe kann an Kalt-

1) J. J. Meltzer und C. Meltzer, Zentralbl. f. Physiol. **17**, 651 (1908), **18**, 317 (1904) und Amer. Journ. of Physiol. **11**, 28, 40 (1904).

2) O. Löwi, Arch. f. exp. Path. **59**, 83 (1908).

3) E. Zak, Verh. d. 25. Kongr. f. innere Med. **1908**, 392, Pflügers Arch. **132**, 147 (1910).

4) R. Shima, Pflügers Arch. **126**, 269 (1909); **127**, 99 (1909).

5) A. Fröhlich und O. Löwi, Arch. f. exper. Pathol. **62**, 159 (1910).

6) E. P. Pick und F. Pineles, Verh. d. 25. Kongr. f. innere Med. **1908**, 366. H. Boruttau, Pflügers Arch. **78**, 97 (1899).

blütermuskeln leicht demonstriert werden. Wird die Schenkelmuskulatur eines Frosches durch rhythmische elektrische Reizung vom Ischiadicus aus fast ganz erschöpft, so kann eine Suprarenininjektion eine Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit bewirken. Auch hier scheint es sich nicht um eine direkte Beeinflussung der kontraktilen Substanz, vielmehr um eine Sensibilisierung von Nervenendapparaten zu handeln. Erscheinungen dieser Art können auch am Warmblütermuskel hervorgerufen werden, wenn man durch Durchschneidung des Bulbus u. dgl. die Zirkulationsverhältnisse entsprechend modifiziert hat[1]).

Eine durch das Suprarenin hervorgerufene Sekretionssteigerung ist von *Langley* an der Speicheldrüse und den Tränendrüsen von Säugetieren, von *Ehrmann* (im Laboratorium *Gottliebs*) an den Hautdrüsen der Frösche beobachtet worden[2]). Offenbar handelt es sich auch hier um Reizung sympathischer Nerven.

Von der Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch das Suprarenin, insbesondere aber von seiner so charakteristischen glukosurischen Wirkung soll erst im Zusammenhange mit dem Kohlehydratstoffwechsel die Rede sein.

Eine Gewöhnung des Organismus an wiederholte Suprarenindosen, insbesondere eine Abschwächung der Wirkung des im Organismus vorkommenden l-Suprarenins durch Vorbehandlung mit synthetisch gewonnenem r-Suprarenin ist behauptet worden; doch liegen diesbezüglich keine übereinstimmenden Angaben vor[3]).

Unter den Wirkungen wiederholter Suprarenininjektionen

1) Vgl. Dessy und Grandis, Arch. ital. de Biol. **41**, 225 (1904). A. Panella, ibid. **48**, 430 (1907). J. Joteyko, Journ. méd. de Bruxelles, **1903**, 417, 439, 449. W. Radwanska, Anz. Akad. Krakau **1910**; Biochem. Zentralbl. (1910). Nr. 1645.

2) J. N. Langley, Journ. of Physiol. **27**, 237 (1901). R. Ehrmann, Arch. f. exper. Pathol. **53**, 137 (1905).

3) A. Fröhlich (Pharmakol. Inst. Wien), Zentralbl. f. Physiol. **23**, 254 (1909). E. Abderhalden und Slavu, Z. f. physiol. Chemie **59**, 129 (1909). E. Abderhalden und K. Kautsch, ibid. **61**, 119 (1909). E. Abderhalden, K. Kautsch und F. Müller, Z. f. physiol. Chemie **62**, 404 (1909). N. Waterman, Z. f. physiol. Chemie **63**, 290 (1909); **74**, 272 (Sept. 1911). L. Pollak (Pharmakol. Inst. Wien), ibid. **68**, 69 (1910).

Blutgefäßerkrankungen nach Suprareninjektionen

sind es vor allem die Blutgefäßerkrankungen, welche das Interesse von Physiologen und Pathologen ganz besonders zu fesseln vermochten. Die zuerst von *Josué* gemachte Wahrnehmung, daß oftmalige intravenöse Injektion kleiner Suprareninmengen insbesondere bei Kaninchen schwere arteriosklerotische Veränderungen der großen Arterien hervorrufen kann, ist so außerordentlich oft nachgeprüft und bestätigt worden, daß die negativen Befunden einzelner Autoren dem gegenüber nicht in Betracht kommen[1]). Der vorgebrachte Einwand, daß arteriosklerotische Veränderungen auch als Spontanerkrankung bei Kaninchen sehr häufig vorkommen, trifft nicht zu. Denn ein Beobachter[2]) hat bei Untersuchung eines Riesenmateriales von vielen hundert Kaninchen eine solche nur in 3 Prozent der Fälle angetroffen; dagegen hat ein anderer Beobachter[3]) unter 70 Kaninchen, die zahlreiche Suprarenininjektionen erhalten hatten, ein einziges gefunden, bei dem Aortenveränderungen ganz ausgeblieben waren. Meines Erachtens ist es also wirklich Skepsis am unrechten Platze, wenn man etwa die Erscheinung als solche in Frage ziehen will.

Dieselbe verdient schon wegen ihrer Analogie zu der menschlichen Arteriosklerose ein besonderes Interesse. Die Existenz einer solchen Übereinstimmung wird allerdings immer und immer wieder bestritten. Eine sehr gründliche Untersuchung, die von *Braun*[4]) im *Paltaufschen* Institute ausgeführt worden ist, lehrt jedoch, daß zwischen Suprarenin- und menschlicher Arteriosklerose wirklich weitgehende Analogien bestehen. Die Suprareninwirkung auf die Gefäße betrifft eine seröse Durchtränkung der Media, hypertrophische Veränderungen der Gefäßmuskulatur und eine Schädigung der elastischen Elemente. Die Schädigung der muskulösen Elemente ist in ihren Anfängen schwer zu er-

1) **Literatur über Blutgefäßerkrankungen nach Suprarenininjektionen:** G. Bayer, Ergebn. d. pathol. An. **14**, 72—82 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion, 223—229 (1910).

2) A. Bennecke, Virchows Arch. **191**, 360 (1908).

3) F. Falk (Med. Klinik Graz), Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**. 360 (1907).

4) L. Braun (Inst. f. allgem. u. experim. Pathol., Vorst. Paltauf, Wien), Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **116**, III. (1907).

kennen. Man findet zu einer Zeit, wo die Media noch wenig verändert ist, bereits hyperplastische Intimawucherungen, die später einen degenerativen Charakter annehmen.

Was die Ursache dieser Veränderungen betrifft, ist vorderhand keine Einigung darüber erzielt worden, ob die blutdrucksteigernde Wirkung des Suprarenins als solche in erster Linie für die Erkrankung verantwortlich zu machen sei, oder ob eine toxische Beeinflussung der Gefäße im Vordergrund stehe.

Daß der erstere Faktor wesentlich beteiligt ist, kann, wie ich glaube, nicht wohl bezweifelt werden, da vielfach festgestellt worden ist, daß blutdrucksteigernde Substanzen der verschiedensten Art (wie Ergotin, Nikotin, Digitoxin, Strophantin, Chlorbaryum) unter Umständen ähnliche Gefäßveränderungen zu erzeugen geeignet sind. Auch ist durch *Biedl* und *Braun*[1]) gezeigt worden, daß analoge Gefäßläsionen künstlich bei verschiedenen Versuchstieren erzeugt werden können, wenn man die Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterie wiederholt kurze Zeit komprimiert und zwar scheint es, »daß nicht die Drucksteigerung allein, sondern die mit der plötzlichen Druckänderung einsetzenden starken Schwankungen im Arteriensystem, durch welche die Elastizität der Gefäßwand in besonderer Weise in Anspruch genommen wird, für die Gefäßschädigungen verantwortlich zu machen sind«.

Andere Autoren, wie z. B. *Falk*[2]), haben nicht die mechanische, sondern die toxische Schädigung der Gefäßwand besonders hoch eingeschätzt. Ich vermute, daß beide Momente ihren Anteil an derselben haben dürften.

Josué war ursprünglich geneigt, die Atheromatose beim Menschen ganz allgemein als eine Folge einer Hypersekretion der Nebennieren anzusprechen. Diese Auffassung hat auf berechtigten Widerspruch gestoßen und ist gegenwärtig wohl allgemein verlassen. Dagegen scheint mir die Frage, ob es nicht Fälle gibt, wo ein solcher Zusammenhang tatsächlich besteht,

1) A. Biedl und L. Braun, Wiener klin. Wochenschr. **20**, 709 (1909). A. Biedl, Innere Sekretion, 229 (1910).

2) F. Falk l. c.

durchaus erwägenswert zu sein. Man wird mir zugeben müssen, daß ein Fall, wie derjenige von *Wiesel*[1]), wo bei einem zweijährigen Kinde bei der Obduktion hochgradige Arteriosklerose und gleichzeitig ein großer, aus chromaffinen Zellen bestehender Tumor angetroffen wurde, immerhin zu denken gibt.

Therapeutische Anwendung des Suprarenins.

Die physiologische Wirksamkeit des Suprarenins, insbesondere aber sein Vermögen, in minimalen Dosen eine Zusammenziehung von Blutgefäßen und muskulösen Organen hervorzurufen, mußte naturgemäß zu einer ausgebreiteten therapeutischen Anwendung desselben führen.

Die Anwendung des Suprarenins (mit und ohne Zusatz von Kokain) zum Zwecke der Anämisierung und Anästhesierung zu chirurgischen Zwecken, die Rolle, welche es in der Ophthalmologie, Rhino- und Laryngologie, Otiatrie, Gynäkologie und Urologie spielt, ist so allgemein bekannt, daß ich keine Worte darüber zu verlieren brauche.

Ob die Fähigkeit des Suprarenins, den Uterus zu Kontraktionen anzuregen, sich in der Praxis als Mittel zur Stillung postpuerperaler Blutungen bewähren wird, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Eine sehr interessante praktische Anwendungsmöglichkeit des Suprarenins bei Vergiftungen ergibt sich aus den Versuchen von *Alfred Exner*[2]). Dieselben sowie spätere Beobachtungen in ähnlicher Richtung[3]) haben gelehrt, daß Gifte, wie Strychnin, Physostigmin, Akonitin, Atropin, Kurare sowohl aus der Peritonealhöhle als auch aus dem Digestionstrakte und dem subkutanen Gewebe weit langsamer resorbiert werden, wenn man durch Suprareninzufuhr eine lokale Anämisierung hervorruft. Es ist z. B. empfohlen worden, bei einer frischen Zyankalivergiftung

1) J. Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. **22**, 404 (1909).

2) A. Exner (Wien), Zeitschr. f. Heilk., Abt. f. Chir. **24**, 302 (1903) und Arch. f. exper. Pathol. **50**, 313 (1904).

3) S. J. Meltzer, Transact. of the Assoc. of americ. Physicians **19**, (1904) und Amer. Journ. med. Soc. **129**, 114 (1905). A. Patta, Arch. di farmac. **4**, Fasc. 7/8 (1903) und Arch. ital. de Biol. **46**, 463 (1906). A. Panella (Pisa), Atti della Soc. Toscana di Scienze Naturali **22**, (1906), Arch. ital. de Biol. **47**, 17 (1907). H. Januschke (Pharmakol. Inst. Wien), Wiener klin. Wochenschr. **23**, Nr. 8 (1910).

Suprarenin per os zu geben, den Magen auszuspülen und dann noch einmal Suprarenin in den Magen einzuführen; nach Ablauf der ersten halben Stunde soll dann keine Lebensgefahr mehr bestehen[1]).

Hervorragendes Interesse beanspruchen die Versuche über Verwendung des Suprarenins zur Bekämpfung schwerer Herz- und Gefäßkollapszustände. Trotzdem *Rudolf Gottlieb* schon im Jahre 1897 gezeigt hatte, daß bei einem Tiere, dessen Herz durch schwere Vergiftung mit Chloralhydrat oder mit Chloroform bereits zum Stillstande gebracht worden ist, der tief abgesunkene Blutdruck durch Nebennierenextrakt fast momentan wieder gehoben werden kann, während das Herz seine normale Tätigkeit wieder aufnimmt, dauerte es sehr lange, bis man ernstlich begonnen hat, diese Substanz, welche vielleicht das stärkste Analepticum ist, welches wir zurzeit besitzen, der Therapie dienstbar zu machen. Ich erinnere mich noch sehr wohl, daß nur die feste Überzeugung, dem Nebennierenextrakte wohne in dieser Hinsicht eine heilsame Kraft inne, welche durch keinen anderen Bestandteil des Arzneischatzes erzetzt werden kann, mich bei jahrelanger Arbeit davor bewahrt hat, zu verzweifeln, wenn das so kostbare und gleichzeitig so labile Material mir immer wieder unter den Händen schwand. Und als ich dann endlich glücklich so weit war, daß die wirksame Substanz, das Suprarenin, praktisch frei von Beimengungen, in zugeschmolzenen Röhrchen sterilisiert und fertig zur intravenösen Einspritzung, fabriksmäßig dargestellt wurde, nahm ich mit Enttäuschung wahr, daß die Ärzte von diesem mächtigen Analeptikum (abgesehen von vereinzelten Anwendungsversuchen bei Herzkollaps im Verlaufe der Narkose) eigentlich nichts wissen wollten. Es mußten erst wieder viele Jahre ins Land gehen, bis dasselbe Gegenstand allgemeinerer Aufmerksamkeit geworden ist. Kreislaufstörungen wie sie im Verlaufe der verschiedensten Infektionskrankheiten sowie der Peritonitis sich so oft einstellen und die unter den Begriff der »Kollapses« fallen, galten früher allgemein als Äußerungen von »Herzschwäche«. Durch *Rombergs* und *Päßlers* Unter-

1) J. L. Jona, Intercolon. med. Journ. of Australia **7**, 20, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **24**, 339 (1910).

suchungen ist man jedoch darauf aufmerksam geworden, daß die charakteristische Blutdrucksenkung vielfach durch eine Vasomotorenlähmung bedingt ist, wobei die Darmgefäße mit Blut überfüllt, die Gefäße des Gehirnes und der Haut jedoch blutleer werden und das Herz erst sekundär durch die mangelhafte Füllung in Mitleidenschaft gezogen wird.

L. Heidenhain[1]) hat nun im Wormser Krankenhause damit begonnen, sobald bei einem Peritonitiker der Blutdruck in gefahrdrohender Weise absank und die gewöhnlichen Excitantien versagten, intravenöse Kochsalzinfusionen unter Zusatz einer kleinen Suprareninmenge anzuwenden. Man bemerkte alsbald, daß der Puls kräftiger und regelmäßiger wurde, während das Gesicht sich rötete, und es gelang so durch wiederholte Injektionen, Kranke unter Umständen über eine gefährliche Krankheitsperiode hinwegzubringen.

Auch viele andere Ärzte sind bei Wiederholung des *Heidenhainschen* Verfahrens zu der Annahme gelangt, daß die Methode direkt lebensrettend wirken kann[2]).

»Das Adrenalin« schreibt *Kothe* auf Grund der auf der *Sonnenburgschen* Klinik in Berlin gesammelten Erfahrungen, »ist das stärkste Analeptikum, welches wir zurzeit besitzen. Intravenöse Adrenalininjektionen eignen sich besonders für akute gefahrdrohende Störungen der Herz- und Atmungstätigkeit. Sie sind das wirksamste Mittel bei schweren Kollapsen im Gefolge der Lumbalanästhesie und Narkose, sowie bei jedem schweren chirurgischen Shock«.

Auch bei der Herzschwäche Diphtheriekranker hat die Suprarenintherapie Anwendung gefunden[3]). Bei der Behandlung des Herzkollapses im Verlaufe von Infektionskrankheiten wird von manchen Seiten die subkutane Injektion großer Dosen be-

1) L. Heidenhain, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **18**, 837 (1908).

2) Kothe, Therapie d. Gegenw. **95** (1909). Meißl (Gynäkol. Abt. Latzko, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 835. Calmann, Münchener med. Wochenschr. **1908**, 308, 2364. O. Rothschild (Frankfurt a. M.), ibid. **1908**, Nr. 12. J. John (Mannheim), ibid. **1909**, 1221. Holzbach (Tübingen), ibid. **1911**, Nr. 21.

3) Pospischil, Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 1046, 1095.

vorzugt[1]). Ich habe seinerzeit gemeinsam mit *D. Gerhardt* gezeigt, daß man durch sehr langsame intravenöse Infusion von Suprarenin den Blutdruck eines Tieres sehr lange Zeit hindurch auf der Höhe erhalten kann[2]). *Straub*[3]) hat auf Grund der Untersuchungen *Kretschmers* die pharmakologischen Grundlagen für die intravenöse Suprarenintherapie dahin festgelegt, daß man dieses Mittel, welches einer unglaublich raschen Zerstörung im Organismus anheimfällt, lange Zeit hindurch ganz langsam in stark verdünnter Lösung einfließen und so, ohne eine kumulative Wirkung oder aber eine Abschwächung befürchten zu müssen, absolute Mengen beibringen kann, die, auf einmal gegeben, tödlich wirken müßten. Daß die unvorsichtige Anwendung eines so außerordentlich differenten, in millionstel Grammen wirksamen Mittels, wie es das Suprarenin ist, nicht ohne Gefahren sein kann, ist für jeden denkenden Menschen selbstverständlich; ich habe mich übrigens schon vor vielen Jahren veranlaßt gesehen, vor einer wahllosen und unbedachten Anwendung desselben zu warnen[4]).

Interessanterweise scheint dem Suprarenin auch in der Therapie des Asthma bronchiale eine Zukunft beschieden zu sein. Angeblich soll man imstande sein, den stärksten Asthmaanfall durch subkutane Suprarenininjektionen zu koupieren. Falls wirklich, wie dies vielfach behauptet wird, der asthmatische Anfall durch einen auf Vagusreizung beruhenden Krampf der Bronchiolen ausgelöst werden sollte, wäre an eine durch einen Antagonismus des Suprarenins dem autonomen System gegenüber bedingte Wirkung zu denken[5]).

Synthese suprareninähnlicher Substanzen.

Die große therapeutische Bedeutung des Suprarenins hat, nachdem seine chemische Konstitution erkannt worden war, zu

1) Eckert (Univers.-Kinderklinik Berlin), Therap. Monatsh. 1909, 414. Kirchheim (Klinik Mattes, Düsseldorf), Münchener med. Wochenschr. 1910, 2694.

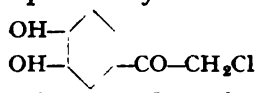
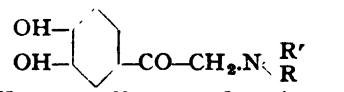
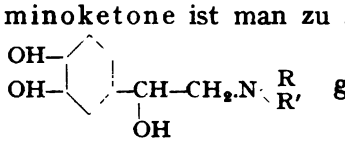
2) O. v. Fürth, Z. f. physiol. Chem. **26**, 24 (1898).

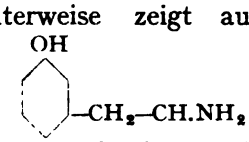
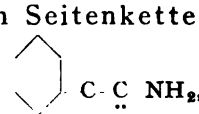
3) W. Straub, Münchener med. Wochenschr. **1911**, 1388.

4) O. v. Fürth, Deutsche med. Wochenschr. **1902**, 783.

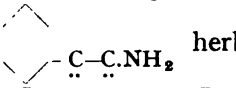
5) Vgl. E. Frank (Wiesbaden), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 397 (Juli 1911).

der synthetischen Darstellung einer neuen Kategorie pharmakologisch interessanter und ihm nahe verwandter Substanzen geführt.

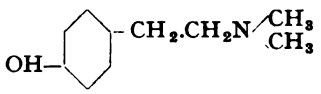
Analog der *Stolzschen* Suprareninsynthese hat man durch Umsetzung der Verbindung  mit den verschiedensten primären, sekundären und tertiären Aminen Verbindungen von der allgemeinen Formel  dargestellt, wo R und R′ entweder ein Wasserstoffatom oder ein aliphatisches Radikal (z. B. Methyl, Acetyl, Amyl) oder eine aromatische Gruppe (z. B. Phenyl, Naphthyl u. dgl.) bedeutet. Durch Reduktion derartiger Aminoketone ist man zu stärker wirksamen Aminoalkoholen  gelangt.

Die suprareninartige Wirksamkeit derartiger Verbindungen ist von *Otto Löwi* und *Hans Horst Meyer*[1]) sowie von *Dakin*[2]) näher untersucht worden. Interessanterweise zeigt auch bereits das Oxyphenyläthylamin  welches von *Barger* und *Dale*[3]) im Mutterkorne gefunden worden ist, dem Suprarenin ähnliche Wirkungen, wenngleich sein blutdrucksteigernder Effekt weit geringer ist. Die systematische Untersuchung zahlreicher ähnlich konstituierter Amine hat ergeben, daß die physiologische Wirksamkeit derartiger Verbindungen um so stärker ist, je mehr ihr Aufbau demjenigen des Suprarenins ähnelt. Ein Benzolring mit einer aus zwei Kohlenstoffatomen gebildeten Seitenkette, die endständig die Aminogruppe trägt  , wird zweckmäßigerweise zur Basis dienen, wenn man nach Art des Suprarenins (durch Reizung sympathischer Elemente) wirksame

1) O. Löwi und H. H. Meyer, Arch. f. exper. Pathol. **53**, 213 (1905).
2) H. D. Dakin, Journ. of Physiol. **32** (Proc. Physiol. Soc. XXXIV) (1905).
3) G. Barger, Journ. of the Chem. Soc. **95**, 1123, 1720, 2193 und Arch. f. exper. Pathol. **61**, 113 (1909).

Substanzen synthetisch aufbauen will. Eine Erhöhung der Wirksamkeit wird durch Einführung von 2 Phenolhydroxylen in 3-, 4-Stellung  herbeibeigeführt usw.[1]).

Ein in manchen Gegenden zur Bekämpfung von Durchfällen verwendeter Auszug aus Gerstenkeimen verdankt seine Wirksamkeit einem »Alkaloide«, dem Hordenin, das, seinem Aufbau



entsprechend, sich gleichfalls dieser Reihe einfügt[2]).

So sehen wir denn, wie sich Physiologie, Pharmakologie und Chemie hier schwesterlich die Hände reichen und gemeinsamen Zielen zustreben und wie das alte und stets erneute Streben der Menschheit, der Natur das Geheimnis ihrer verborgenen ureigensten Heilkräfte abzulauschen, sich im modernen Gewande ausnimmt.

1) G. Barger und H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910).

2) E. Léger, Compt. Rend. **142**, 108 (1906); **143**, 234, 916 (1906). Goebel, Arch. Pharm. **244**, 435 (1906). L. Camus, Arch. internat. de Pharmacodyn. **16**, 43 (1906). G. Barger, Journ. of the Chem. Soc. **95**, 2193 (1910). K. W. Rosenmund, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **43**, 306 (1910).

XIX. Vorlesung.

Die Schilddrüse.

Indem ich in der Erörterung der Physiologie jener Organe fortfahre, denen, der gegenwärtig landläufigen Bezeichnungsweise gemäß, die Eigenschaft einer »inneren Sekretion« zukommt, mag die heutige Vorlesung der Schilddrüse gewidmet sein. Bei einiger Überlegung wird es Ihnen ohne weiteres klar werden, daß eine »innere Sekretion«, d. h. das Vermögen, physiologisch differente Stoffe an den Kreislauf abzugeben und dadurch eine Fernwirkung durch »Hormone« auf andere Organe auszuüben, sicherlich kein Vorrecht der Nebenniere, der Schilddrüse, der Hypophyse, der Thymus, der Keimdrüsen, des Pankreas, der Zirbeldrüse und der Glandula carotica ist. Beruht doch vielmehr das wundervolle Ineinandergreifen aller Organfunktionen eben darauf, daß jedem Gewebe und jeder Zelle eine »innere Sekretion« zukommt, welche eine chemische Korrelation derselben mit anderen Zellen und anderen Geweben herstellt.

Die Schilddrüse ist ein Organ, das dem Physiologen sicherlich sehr viel des Interessanten darbietet, an dem der Chemiker aber bisher wenig Freude erlebt hat. Während man bei Beschäftigung mit der Nebenniere, wenn man sich über die ungeheueren Lücken unserer Kenntnisse in Bezug auf die physiologische Bedeutung dieses Organes hinreichend klar geworden ist, wenigstens den Trost behält, ein außerordentlich wirksames Produkt der »inneren Sekretion« gefaßt, analysiert und chemisch aufgeklärt zu haben, bleibt uns ein ähnlicher Trost (bei im übrigen gleicher Ausdehnung unserer Wissenslücken) in bezug auf die Schilddrüse verwehrt. Daran hat leider auch die Entdeckung des so hoch berühmten »Jodothyrins« nichts zu ändern vermocht.

Die Schilddrüsenphysiologie wäre heute wahrscheinlich erheblich weiter, wenn dieses Organ sich nicht der Nachbarschaft der Glandulae parathyreoideae erfreuen würde. Der Umstand, daß man erst relativ spät erkannt hat, daß es sich hier um zwei grundverschiedene, funktionell und entwicklungsgeschichtlich wohlgesonderte Organsysteme handelt, macht leider einen großen Teil der einschlägigen älteren Literatur ziemlich wertlos. Auch möchte ich Sie gleich hier darauf aufmerksam machen, daß jedermann, der sich über die vergleichende Physiologie von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen einigermaßen orientiert hat, sehr wohl weiß, daß auch nicht alle neueren Literaturangaben über »Exstirpation der Schilddrüse unter sorgfältiger Schonung der Epithelkörperchen« ganz wörtlich zu nehmen sind[1]).

Immerhin ist man heute doch wenigstens so weit, daß man die Ausfallserscheinungen nach Ausschaltung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auseinanderzuhalten und wohl zu definieren vermag.

Myxödem und Cachexia strumipriva.

Also machen wir uns zunächst klar, durch welche Erscheinungen der Ausfall der Schilddrüsenfunktion bei Mensch und Tier charakterisiert erscheint. Die erbarmungslose Natur ist hier dem Messer des experimentierenden Physiologen mächtig zu Hilfe gekommen, indem sie Tausenden und Abertausenden von menschlichen Wesen die Wohltat einer normal funktionierenden Schilddrüse verwehrt hat; so liegen denn die zusammengehörigen (von *Gull*, *Ord*, *Charcot*, *Reverdin* und *Kocher* begründeten) Symptomenkomplexe des Myxödems und der Cachexia strumipriva ziemlich scharf umrissen vor. Sie werden durch die Beobachtungen, welche *v. Eiselsberg*, *Horsley*, *Edmunds*, *Biedl*, *Pick* und *Pineles* u. a. an thyreoidektomierten Schafen, Ziegen und Affen, *v. Wagner-Jauregg* und *Schlagenhaufer* an Hundekretins ausgeführt haben, ergänzt[2]).

---

1) Vgl. Hagenbach, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **18**, 329 (1908).

2) **Literatur über Ausfall der Schilddrüsenfunktion:** A. v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie 1901. A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 311—323 (1907). C. A. Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus, 2. Aufl. Wien und Leipzig 1909. A. Biedl, Innere Sekretion 62—86 (1910).

Als auffälligste Folgen der mangelnden Schilddrüsenfunktion beim Menschen, die sich in verschiedenem Grade und wechselnder Kombination einstellen können (— am vollständigsten begegnen wir denselben bei den Formen des endemischen menschlichen Kretinismus —) wären wohl etwa folgende zu verzeichnen: Zurückbleiben im Wachstum, das mit einer erheblichen Verzögerung der Verknöcherungsvorgänge vergesellschaftet ist; Hypoplasie der Sexualdrüsen; Hypertrophie des drüsigen Anteiles der Hypophyse; ferner treten eigenartige trophische Störungen der Haut auf; dieselben bestehen einerseits in einer trockenen, abschilfernden Beschaffenheit der Epidermis, Haarausfall, und in einer Sistierung der Schweißsekretion, andererseits in einer eigenartigen ödematösen Schwellung. Die Annahme, daß es sich dabei um Anhäufung einer Mucinsubstanz handelt (— daher die Bezeichnung »Myxödem« —) ist unbewiesen; auch um ein eigentliches Ödem handelt es sich nicht, da sich beim Einschneiden keine Flüssigkeit entleert; ich vermute, daß vielleicht eine Änderung der Quellungsverhältnisse und des Wasseraufnahmsvermögens des Bindegewebes vorliegen dürfte, welche übrigens auch die Schleimhaut der Zunge, der Nase und des Rachens betreffen kann. Mit diesen Veränderungen kann ein Zustand allgemeiner Kachexie und eine mehr oder minder ausgebildete Idiotie einhergehen.

Auffallend ist der Befund schwerer atheromatöser Veränderungen an der Aorta nach Thyreoidektomie, der von *A. v. Eiselsberg*[1]) bei Schafen, von *E. P. Pick* und *Pineles*[2]) bei Ziegen erhoben worden ist. Die Aortenintima kann dabei eine krokodillederartige Beschaffenheit annehmen.

Sehr charakteristisch ist die durch den Schilddrüsenausfall bewirkte Stoffwechselstörung. Es handelt sich nach den Untersuchungen von *Magnus-Levy*[3]), *v. Bergmann* u. a. um ein

R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 297—298, **4**, II, 181—190 (1910). F. Schlagenhaufer und J. v. Wagner-Jauregg, Beitr. z. Ätiol. u. Pathol. d. endem. Kretinismus. Verl. von F. Deuticke, Wien 1910.

1) A. v. Eiselsberg, Arch. f. klin. Chir. **49**, 216 (1895).

2) E. P. Pick und F. Pineles, Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 518 (1910).

3) A. Magnus-Levy, l. c. Zeitschr. f. klin. Med. **52**, 201 (1904); **60**, 196 (1906), vgl. W. Scholz (Graz), Zeitchr. f. exper. Pathol. **2**, 271 (1906).

Darniederliegen des gesamten Kraftwechsels, wobei auch der Verbrauch des ruhenden Körpers um 50—60% der Norm gegenüber herabgesetzt sein kann. Der geringen Nahrungsaufnahme und dem niedrigen Kalorienverbrauche entspricht eine geringe Urinmenge und Stickstoffausscheidung[1]). Die von *Hirschl*[2]) und von *Knöpfelmacher*[3]) beobachtete erhöhte Toleranz gegenüber großen Zuckermengen, die sich darin äußert, daß Mengen von Glukose, welche sonst mit Sicherheit eine alimentäre Glukosurie herbeiführen, vertragen werden, ist möglicherweise durch eine verlangsamte Resorption bedingt, die sich auch in der verzögerten Ausscheidung eingeführter Farbstoffe geltend macht. Die Bedeutung der Glukosurie, welche *Rahel Hirsch*[4]) nach Schilddrüsenexstirpation beobachtet hat, ist ganz unklar. *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*[5]) fanden, als sie bei Hunden die Schilddrüsen unter möglichster Schonung der Epithelkörperchen exstirpierten, den Eiweißumsatz geringer als unter normalen Verhältnissen.

Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf Ausfallserscheinungen.

Während, wie wir gesehen haben, es kaum gelingt, die Erscheinungen nach Ausfall der Nebennierenfunktion durch Zufuhr des physiologisch so wirksamen Suprarenins in merklicher Weise günstig zu beeinflußen, ist die mächtige Wirkung bemerkenswert, welche die Einführung von Schilddrüsensubstanz auf jene Erscheinungen ausübt, welche sich nach Ausfall der Thyreoidea einstellen.

Allgemein bekannt sind die glänzenden Erfolge, die von *Kocher* und sehr vielen Anderen bei Behandlung der Kachexia strumipriva und des Myxödems durch Schilddrüsenfütterung erzielt worden sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß nach Exstirpation der Thyreoidea durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz in frischer oder getrockneter Form der Eintritt von

1) A. Steyrer, Zeitschr. f. exper. Pathol. **4**, 737 (1907).

2) J. A. Hirschl, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. **22**, 196 (1902).

3) W. Knöpflmacher, Wiener klin. Wochenschr. **1904**, 244.

4) R. Hirsch (Klinik Fr. Kraus), Zeitschr. f. exper. Pathol. **3**, 393 (1906).

5) H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. **66** (1908), vgl. dagegen A. Hougardy und L. Langstein, Jahrb. f. Kinderheilk. **61**, 633 (1905).

Ausfallserscheinungen jahrzehntelang hintangehalten werden kann und daß sich solche auf das allerprompteste einstellen, sobald die Medikation für längere Zeit unterbrochen wird. Wahre Wunderdinge wissen die Ärzte von den Erfolgen bei Behandlung des Myxödems und des Kretinismus zu erzählen. Nach relativ kurzer Zeit sieht man, Hand in Hand mit einer Änderung des psychischen Verhaltens, einen Rückgang der ödematösen Hautschwellungen; die Schweißsekretion, ein normales Haarwachstum und die normalen Genitalfunktionen setzen ein; noch in relativ vorgerückten Jahren können die Knochen zu wachsen beginnen und Versäumnisse in der Entwicklung nachholen usw. Eine systematische Behandlung des endemischen Kretinismus ist nicht nur ein humanitäres, sondern in manchen Ländern auch ein nationalökonomisches Problem. Hat doch z. B. eine Volkszählung in Frankreich die erschreckende Zahl von 120 000 Kretins ergeben. Der Wiener Neurologe *Wagner v. Jauregg*[1]) hat sich durch sein energisches Eintreten für eine von Staatswegen durchzuführende Behandlung des endemischen Kretinismus zweifellos sehr große Verdienste erworben; mit der seit einigen Jahren auf Staatskosten in Steiermark durchgeführten Behandlung von Kretins mit Schilddrüsentabletten ist bereit ein vielversprechender Anfang gemacht worden.

E. P. Pick und *F. Pineles*[2]) haben durch schöne Versuche an thyreopriven Ziegen gezeigt, daß Schilddrüsenfütterung den Ausfallserscheinungen entgegenzuwirken vermag. Auch die aus Schilddrüsen gewonnene globulinartige Eiweißsubstanz, das Thyreoglobulin, erwies sich wirksam, und zwar wurde die Wirksamkeit desselben durch kurzdauernde Verdauung geschwächt, durch langdauernde Pepsin- und Trypsinverdauung aufgehoben. Dagegen ließ das Jodothyrin, welches so lange Zeit als »wirksame Substanz der Schilddrüse« sich einer allgemeinen Wertschätzung erfreut hatte, hier gänzlich im Stiche.

Transplantation d. Schilddrüse.

Daß unter diesen Umständen auch von der Transplantation der Schilddrüse Erfolge zu erwarten sind, liegt auf der Hand.

1) J. Wagner v. Jauregg, Mitteil. d. Vereins d. Ärzte in Steiermark, 1893, Nr. 4 und Wiener klin. Wochenschr. **1900**, 419; **1904**, 835; **1907**, 33; vgl. dort die einschlägige **Literatur.**

2) l. c.

Die ersten einschlägigen Versuche rühren von *M. Schiff* her. Der Beweis jedoch, daß implantierte Schilddrüsen wirklich einzuheilen vermögen, ist im Jahre 1892 von *Anton v. Eiselsberg*[1]) erbracht worden. Mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer reichlichen Vascularisation hat *Kocher* die spongiöse Substanz der Tibia, *Payr*[2]) die Milz, *Christiani* das subkutane, *v. Eiselsberg* und *Hans Salzer*[3]) das präperitoneale Gewebe als Einpflanzungsort empfohlen. Merkwürdigerweise scheint die Einheilung bei schilddrüsenlosen Tieren viel leichter zu erfolgen als bei normalen; das eingeheilte Organ dürfte im ersteren Falle einer vikariierenden Hypertrophie unterliegen. Vor einigen Jahren hat die Mitteilung eines von *Payr* operierten Falles Aufsehen erregt: Es handelte sich um ein Kind mit schwerem Myxödem, bei dem die Schilddrüsenfütterung versagt hatte. Die Mutter dieses Kindes brachte demselben einen großen Teil ihrer eigenen Schilddrüse zum Opfer, und diese wurde in ganz frischem Zustande dem Kinde in seine Milz transplantiert. Der Erfolg war zunächst ein eklatanter; doch scheint derselbe in bezug auf seine Dauer den Hoffnungen nicht durchaus entsprochen zu haben. Bei jedem Transplantationsversuche wird ja die Frage schwer zu entscheiden sein, ob das transplantierte Organ wirklich in vollem Umfange seine »innersekretorische« Tätigkeit aufgenommen hat, oder ob einfach ein in demselben angehäufter Vorrat des fertigen wirksamen Produktes langsam der Resorption anheimgefallen ist, derart, daß der Organismus Zeit gefunden hat, (etwa durch Hypertrophie vikariierender Organe) sich auf die neuen Existenzbedingungen einzustellen.

Borst und *Enderlen*[4]), welche die Verpflanzung von Schilddrüsenteilen von Mensch zum Menschen in einigen Fällen gewagt hatten, vermochten (trotzdem sie die von *Carrel* zu hoher Vollkommenheit

---

1) A. v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr. **1892**, 81, vgl. auch Enderlen (Marburg), Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **3**, 474 (1898).

2) Payr, Arch. f. klin. Chir. **80**, 730 (1906).

3) H. Salzer, Arch. f. klin. Chir. **89**, 881 (1909) und Wiener klin. Wochenschr. **1900**, 370.

4) Borst und Enderlen (Pathol. Inst. u. chir. Klinik Würzburg), Zeitschr. f. Chir. **99**, 114, 135 (1909).

ausgebildete Technik der Gefäßnaht anwandten) in keinem Falle den Beweis zu erbringen, daß das überpflanzte Schilddrüsengewebe sich definitiv erhalten hat.

Serumtherapie der Kachexie.

Man hatte auch gehofft, dem Myxödeme mit der Serumtherapie beikommen zu können. Italienische Autoren haben behauptet, Hunde vor den Folgen der Thyreoidektomie bewahren zu können, indem sie ihnen Serum von Kaninchen einspritzten, die ihrerseits mit dem Serum thyreoidektomierter Hunde vorbehandelt worden waren. Dieser Therapie liegt der unbewiesene Gedanke zugrunde, daß im Blute von Tieren, die ihrer Schilddrüse beraubt sind, ein spezifisches Gift zirkuliert[1]). Von einer weiteren Ausgestaltung dieser Versuche ist mir nichts bekannt geworden.

Ätiologie des Kretinismus.

Die Frage der Ätiologie des endemischen Kretinismus bietet ein ebenso großes theoretisches wie praktisches Interesse. Auf Grund der Forschungen von *Kocher*, *v. Eiselsberg*, *v. Wagner-Jauregg* u a. kann ein Zusammenhang desselben mit schweren Funktionsstörungen der Thyreoidea nicht bezweifelt werden. Das Eintreten dieser Störungen scheint von der Bodenbeschaffenheit, insbesondere aber vom Trinkwasser abhängig zu sein. Es ist sichergestellt, daß es »Kropfbrunnen« gibt, deren Wasser bei anhaltendem Genusse Kropf zu erzeugen vermag. Da das Wasser durch Kochen seine Wirksamkeit verliert, liegt es nahe, an einen organisierten Krankheitserreger zu denken.

Sehr interessant sind einschlägige Versuche zweier Schweizer Ärzte[2]), denen es gelungen ist, durch Verabreichung von Wasser eines notorischen »Kropfbrunnens« bei verschiedenen Tieren, insbesondere bei Ratten, eine typische strumöse Degeneration der Schilddrüse zu erzielen. Das Wasser behielt seine Wirksamkeit beim Erhitzen auf 60—70°, sowie beim Filtrieren durch ein Berkefeldfilter und verlor sie beim Erhitzen auf 80°; das wirksame Agens vermochte anscheinend die Wände eines Dialysierschlauches nicht zu durchdringen. Daraus folgern die Autoren, es handle sich

1) Ceni und Besta, Riv. sperm. di freniatria, zit. n. Biochem. Zentralbl. **3**, 425 (1904/5).

2) M. Wilms (Chir. Klinik Basel), Deutsche med. Wochenschr. **36**, 604 (1907). E. Bircher (Aarau), Zeitschr. f. exper. Pathol. **9**, 1 (1911).

um ein organisches, kolloides, nicht organisiertes toxisches Agens, ein »Kropfhydrosol«. Es ist der Versuch gemacht worden, das ganze Kropfproblem auf das kolloidchemische Gebiet hinüberzudrängen. Dies scheint mir angesichts des mageren Tatsachenmateriales denn doch sehr verfrüht zu sein; immerhin wird man mit Spannung der weiteren Entwicklung der Frage entgegensehen dürfen. Ich möchte Sie übrigens darauf aufmerksam machen, daß es keineswegs dem gegenwärtigen Stande des Wissens entspricht, wenn aus der Filtrierbarkeit eines Krankheitsstoffes der Schluß gezogen wird, es könne sich nicht um organisierte Krankheitserreger handeln. Die Wutkrankheit, die Schaf- und Kuhpocken, das gelbe Fieber, die Poliomyelitis, die Maul- und Klauenseuche und noch viele andere Krankheiten sind durch ein filtrierbares und wahrscheinlich dennoch organisiertes Virus hervorgerufen[1]).

Wirkung von Schilddrüsenextrakten auf den Zirkulationsapparat.

Wir gehen nunmehr zu der Erörterung der Frage über, was wir denn eigentlich über die in der Schilddrüse enthaltenen »wirksamen Substanzen« Positives wissen.

Es ist sehr viel Arbeit darauf verwendet worden, die Wirkung von Schilddrüsenextrakten auf Blutdruck und Herzrhythmus zu studieren. Eine kritische Durchsicht der ganzen Literatur[2]) lehrt, daß der einzige Effekt, welcher als einigermaßen konstant gelten kann, eine Blutdrucksenkung ist. Dieselbe ist, wie von meinem Kollegen *C. Schwarz*[3]) und mir, sowie auch (unabhängig von uns) von *Lohmann*[4]) und von *Gautrelet*[5]) festgestellt worden ist, auf das Cholin zu beziehen.

Sie wissen, daß *Baumanns* Entdeckung des Vorkommens von

1) Vgl. das Referat von Loeffler und Dörr auf der 5. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie. Dresden 1911.

2) Schäfer, Haskovec, Georgiewski, Livon, Guinard et Martin, Fenyvessy, Svehla, Heinatz, Ocana, Farini. **Literatur über Beziehungen der Schilddrüse zum Zirkulationsapparate:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **8**, 524—540 (1909), vgl. auch L. Haskovec, Wiener klin. Wochenschr. 3. Aug. 1911.

3) O. v. Fürth und C. Schwarz, Verh. d. XXV. Kongr. f. innere Med., April 1908, S. 400 und Pflügers Arch. **124**, 361 (1908).

4) A. Lohmann, Sitzungsber. d. naturw. Ges. Marburg, 25. Mai 1908.

5) J. Gautrelet, C. R. Soc. de Biol. **65**, 176 (1908).

Chemische Stellung des Jodothyrins.

Jod in der Schilddrüse das Jodothyrin, welches von seinem Entdecker als »wirksamer Bestandteil der Schilddrüse« bezeichnet worden war, auf lange Zeit hinaus in den Mittelpunkt der Schilddrüsenfrage gestellt hat. Wir wollen daher zunächst versuchen, uns die chemische Stellung des Jodothyrins[1]) klar zu machen.

Das Jodothyrin wird nach *Baumanns* Vorgange in der Weise dargestellt, daß Schilddrüsen zunächst stundenlang mit 10prozentiger Schwefelsäure zerkocht werden; dabei geht der größere Teil ihres Substrates in Lösung und es bleibt eine Substanz zurück, die nunmehr mit Alkohol ausgekocht wird. Die Alkohollösung läßt beim Eindunsten einen Rückstand zurück, der entfettet und durch Lösen in Alkali und Fällen mit Säure gereinigt werden kann. Die so erhaltene jodreiche Substanz von saurem Charakter ist das Jodothyrin. Zahlreiche Analysen desselben ergaben absolut keine konstante Zusammensetzung; sein Jodgehalt schwankt je nach dem Jodreichtum des Ausgangsmateriales.

Das Jodothyrin ist in der Schilddrüse keineswegs vorgebildet; es ist vielmehr ein Spaltungsprodukt der von *Oswald* sorgfältig studierten jodhaltigen Eiweißsubstanz der Schilddrüse, des Jodthyreoglobulins. In dem Globulingemenge, das bei Halbsättigung eines wässerigen Schilddrüsenextraktes mit Ammonsulfat ausfällt, findet sich neben dem jodhaltigen auch jodfreies Thyreoglobulin. Der Jodgehalt des ersteren steigt bei Jodfütterung; das Auftreten des jodhaltigen Globulins sollte nach *Oswald*[2]) an das Vorkommen des Kolloids in der Drüse gebunden sein. Nach neueren Angaben französischer Autoren[3]) soll dagegen ein Parallelismus und eine Abhängigkeit zwischen Jod und kolloider Substanz nicht bestehen. Es scheint, daß unter Umständen Jod in erheblichen Mengen in der Schilddrüse

1) **Literatur über Jodothyrin:** O. v. Fürth, Biochem. Handlexikon **5**, 504—507 (1911).

2) A. Oswald, Z. f. physiol. Chemie **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901), Hofmeisters Beitr. **2**, 544 (1902), Virchows Arch. **169**, 444 (1902), Biochem. Zentralbl. **1**, 249 (1903), Arch. f. exper. Pathol. **60**, 115 (1909); **63**, 263 (1910), Z. f. physiol. Chemie **62**, 492 (1909), vgl. auch H. Wiener (Pharm. Inst. d. d. Univ. Prag), Arch. f. exper. Pathol. **61**, 297 (1909).

3) H. Claude et A. Blanchetière, Journ. de Physiol. **12**, 568 (1910).

vorkommen und gleichzeitig jede Spur von kolloider Substanz fehlen kann. Doch betont auch *A. Kocher*, daß der Jodgehalt der Schilddrüse (zum mindesten bei *Basedowscher* Krankheit) um so höher sei, je reicher sie an Kolloidsubstanz ist[1]).

In welcher Form ist nun das Jod im Jodthyreoglobulin gebunden? Es liegt sicherlich am nächsten, dabei an die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles, zunächst wohl an das Tyrosin zu denken, da es *Oswald*, wie ich Ihnen bereits in einer früheren Vorlesung mitgeteilt habe, gelungen ist, aus jodierten Eiweißkörpern Dijodtyrosin abzuspalten. Doch scheint die Reindarstellung jodierter Aminosäuren oder Polypeptide aus Jodthyreoglobulin vorderhand noch nicht erzielt worden zu sein. Sobald das Eiweißmolekül durch Wirkung von Säuren, Alkalien oder Fermenten in seine tiefen Spaltungsprodukte zerlegt wird, kommt es zu einer Abspaltung von Jod[2]).

Welche Stellung kommt nun dem Jodothyrin zu? Um ein Polypeptid kann es sich unmöglich handeln, da dasselbe sogar gegen stundenlange Einwirkung kochender Salzsäure widerstandsfähig ist. Nun wissen wir aber, daß bei Einwirkung kochender Mineralsäuren auf Proteine die »Melanoidine« *Schmiedebergs* entstehen, hochmolekulare Kondensationsprodukte, an deren Bildung nach *Samuely* die im Eiweißmoleküle enthaltenen zyklischen Komplexe vorwiegend beteiligt sind. Es liegt nun meiner Meinung nach sehr nahe, das Jodothyrin als ein durch Säureeinwirkung aus dem Jodeiweiß der Schilddrüse entstandenes melanoidinartiges Kondensationsprodukt aufzufassen[3]).

Wirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat.

Cyon war der Meinung, daß dem Jodothyrin ein mächtiger Einfluß auf die Erregung intracardialer Hemmungszentren, der Endapparate der Herzvagi und der Depressoren zukomme und daß dasselbe eine antagonistische Wirkung dem Atropin gegenüber zu entfalten vermöge. Aus den Untersuchungen zahlreicher Autoren (*Kobert*, *Vamossy* und *Vas*,

1) A. Kocher (Bern), Arch. f. klin. Chir. **95**, 1007 (1911).

2) A. Oswald, l. c. A. Nürnberg, Hofmeisters Beitr. **10**, 125 (1907) und Biochem. Z. **16**, 87 (1909).

3) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. **124**, 142 (1908).

Harnack, *Fenyvessy*, *Friedrich Kraus* und *Friedenthal*, *Isaak* und *v. d. Velden*, *v. Fürth* und *Schwarz*) geht hervor, daß die letztere Annahme nicht zutrifft. Die Täuschung hinsichtlich eines Antagonismus dem Atropin gegenüber ist, wie *Harnack* zuerst hervorgehoben hat, durch den Umstand hervorgerufen worden, daß selbst nach großen Dosen dieses Giftes bei Kaninchen nur eine schnell vorübergehende Vaguslähmung eintritt. Bringt man nun, noch bevor die Atropinwirkung abgeklungen ist, dem Tiere etwa Jodothyrin bei, so kann leicht die Täuschung eines antagonistischen Effektes erweckt werden[1]).

Während das Jodothyrin jede charakteristische unmittelbare Einwirkung auf den Zirkulationsapparat des Hundes und Kaninchens vermissen läßt, bewirkt bei der Katze, wie mein Kollege *C. Schwarz* gemeinsam mit mir festgestellt hat, die intravenöse Injektion einer Jodothyrinlösung (einer Jodmenge von einigen Zehntel Milligrammen entsprechend) einen jähen Abfall des Blutdruckes und das Auftreten großer, langsamer Aktionspulse in der Dauer einiger Minuten. Dieses Verhalten des Jodothyrins, welches durch eine direkte Herzwirkung sowie auch durch eine Reizung des Vaguszentrums im verlängerten Marke bedingt ist, läßt indessen auch nichts für die Schilddrüse durchaus Eigentümliches erkennen. Denn sowohl gewisse jodierte Eiweißkörper[2]), als auch durch Säureeinwirkung aus jodiertem Bluteiweiß dargestellte jodhaltige Melanoidine[3]) (»künstliches Jodothyrin« nach *Oswald*[4]) zeigen ein ganz analoges Verhalten.

Die Widerlegung der Irrtümer *Cyons* hat diesen veranlaßt, mir sowie meinem Mitarbeiter in einem Buche[5]), in dem er seine älteren Arbeiten reproduziert, ein eigenes Kapitel zu widmen,

---

1) **Literatur:** vgl. O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **8**, 532—534 (1909). Ders. und C. Schwarz, l. c.

2) Isaak und R. v. d. Velden, Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1907, 164 und Med. nat. Arch. **1**, 105 (1907).

3) O. v. Fürth und C. Schwarz, l. c.

4) A. Oswald, Pflügers Arch. **129**, 103 (1909). O. v. Fürth und C. Schwarz, Zentralbl. f. Physiol. **22**, 725 (1908).

5) E. v. Cyon, Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems. Verlag J. Springer. Berlin 1910.

dessen Lektüre ich jedem, der sich für die Schreib- und Kampfweise dieses Autors etwa interessiert, nur wärmstens empfehlen kann. An der Unrichtigkeit der Angaben *Cyons* wird durch seine Ausfälle freilich nicht das geringste geändert. Auch haben unsere Befunde inzwischen durch diejenigen von *Leon Asher*[1]), welcher eine Erhöhung der Depressorenerregbarkeit durch Jodothyrin vermißt hat, eine Bestätigung gefunden. »Bestätigt ist außerordentlich wenig von den vielen Behauptungen *v. Cyons*«, schreibt *Asher*[2]), »um so mehr aber, wie bekannt, in zahlreichen gründlichen Arbeiten widerlegt. Ich erinnere hier nur an die letzten genauen Versuche von *v. Fürth* und von *Schwarz*. Der Versuch *v. Cyons*, in der Form ungehörig, in der Sache irreleitend, diese Arbeit herabzusetzen, anstatt sie experimentell zu überprüfen, gilt wohl allgemein als mißglückt«.

Ashers Versuche.

Nach *Asher* und *Flack* bewirkt intravenöse Injektion von Extrakten aus Schilddrüsensubstanz, nicht aber diejenige von Jodothyrin eine merkliche Beeinflussung des Zirkulationsapparates, der in einer Erhöhung der Depressorenerregbarkeit und in einer Steigerung der Blutdruckwirkung injizierten Suprarenins zum Ausdrucke gelangt. Da unter sonst genau gleichen Versuchsbedingungen eine Reizung des N. depressor oder eine intravenöse Suprarenininjektion während der Reizung der Schilddrüsennerven (Nervi laryngei) wirksamer war als kurz vorher ohne dieselbe, dieser Effekt aber nach Ausschaltung der Schilddrüse fortfiel, wird gefolgert, daß die Nervenreizung den Übertritt eines inneren Sekretes aus der Schilddrüse in die Zirkulation bedingt.

Sollte sich der hier eingeschlagene Weg als gangbar zeigen, so wäre der Nachweis eines eindeutigen Effektes einer in der Schilddrüse enthaltenen »wirksamen Substanz« auf den Zirkulationsapparat für die weitere Entwicklung der Schilddrüsenfrage von allergrößter Bedeutung. Doch bleibt einstweilen die experimentelle Durcharbeitung und Klärung dieser Frage ab-

1) L. Asher und M. Flack, Zeitschr. f. Biol. **55**, 83 (1910), vgl. L. Asher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 211 (1909) und Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß Wien 1910.

2) L. Asher, Pflügers Arch. **139**, 566 (1911).

zuwarten. Die von *Cyon*[1]) gegen *Ashers* Versuche erhobenen Einwände sind von diesem zurückgewiesen worden[2]). Falls es sich bestätigt, daß wir hier in dem abgestuften Effekte des an den sympathischen Nervenendigungen angreifenden Suprarenins ein Mittel besitzen, durch das wir Einwirkungen auf den Zirkulationsapparat erkennen können, die sich bei der einfachen kymographischen Beobachtung von Blutdruck und Herzarbeit der Wahrnehmung entziehen, so würde dies sicherlich auch manchen anderen physiologischen Fragen zugute kommen.

Hyperthyreoidisation.

Langdauernde künstliche Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen kann eine Reihe von krankhaften Störungen herbeiführen, die mit um so größerem Eifer studiert worden sind, als man in dieser Weise eine Art *Basedowscher* Krankheit künstlich hervorrufen zu können hoffte[3]). Man hat so eine Reihe pathologischer Symptome, jedoch nicht etwa willkürlich produzierbar, vielmehr in höchst inkonstanter Weise wechselnd beobachtet: so Tachykardie; Störungen von seiten des Nervensystems (Exzitationszustände, Erweiterung der Lidspalte und der Pupillen, Exopthalmus, Suprareninmydriasis, Lähmungen), trophische Störungen (Schwellung der Konjunktiven, ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes), Vergrößerung der Schilddrüse, Anomalien der Verdauung (Diarrhöen, Darmblutungen) und des Stoffwechsels (Abmagerung, Fieber, Glukosurie, Polyphagie, Polydipsie, Polyurie) usw. Das weitaus konstanteste dieser Symptome ist die Tachykardie, welche nach langdauernder Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten von fast allen Beobachtern wahrgenommen worden ist; die normale Pulsfrequenz kann dabei nach einigen Tagen nahezu eine Verdoppelung erfahren; ich konnte (übereinstimmend mit *Georgiewsky*) dies gemeinsam mit *C. Schwarz*

---

1) E. v. Cyon, Pflügers Arch. **138**, 575 (1911).

2) L. Asher, Pflügers Arch. **139**, 562 (1911).

3) Ballet und Enriquez, Canter, Lanz, Georgiewsky, Hellin, Angiolella, Lépine, Lüdke, Edmunds, Peiser, Eppinger, Falta und Rudinger, v. Fürth und Schwarz, Carlson (VIII. internat. Physiologenkongreß Wien 1910). **Literatur:** O. v. Fürth, Ergebn. d. Physiol. **8**, 535—540 (1909).

bei Hunden beobachten, denen einige Kubikzentimenter frischen Schilddrüsenpreßsaftes injiziert worden waren.

Von großem Interesse ist ein in der Literatur vorliegender Fall eines künstlichen, durch Hyperthyreoidisation erzeugten Morbus Basedowii[1]). Derselbe betrifft einen gesunden Mann, der ohne ärztliche Vorschrift, um sich von Fettleibigkeit zu befreien, binnen weniger Wochen etwa 1000 Stück Schilddrüsentabletten eingenommen hatte. Es bildete sich bei ihm das typische Bild einer *Basedowschen* Krankheit mit Struma, Exophthalmus, Tachykardie, Tremor, Aufregungszuständen, starkem Schwitzen, Abmagerung usw. aus; gleichzeitig bestand Glukosurie. Nach etwa 10 Monaten hatten sich alle diese Symptome zurückgebildet.

Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel.

Was nun im besonderen den Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel betrifft, ist bei außerordentlich zahlreichen Versuchen[2]) eine Verschlechterung der Stickstoffbilanz konstatiert worden. Dieselbe kann sich selbst dann bemerkbar machen, wenn infolge übermäßiger Nahrung noch Fettansatz im Körper erfolgt. Die von *Schöndorff* vertretene Ansicht, daß es sich bei der negativen Stickstoffbilanz in erster Linie um Ausschwemmung stickstoffhaltiger Extraktivstoffe handelt, läßt *Magnus-Levy*, einer der besten Kenner dieses Wissensgebietes, nicht gelten, wenngleich eine solche in den ersten Tagen der Schilddrüsendarreichung eine gewisse Rolle spielen mag. Die gleichzeitige Steigerung der Stickstoff-, Schwefel- und Phosphorausscheidung läßt in vielen Fällen keinen Zweifel darüber zu, daß es sich um wirklichen Eiweißzerfall handelt. Eine gelegentlich beobachtete Verminderung der Phosphorausscheidung im Harne kann dadurch zustande kommen, daß unter dem Einflusse der Schilddrüsenzufuhr eine erhebliche Steigerung der Kalkausscheidung in das Darmlumen erfolgt, wobei der Kalk einen großen Teil des Phosphors aus dem Harne

1) v. Notthaft, Zentralbl. f. innere Med. **1898**, 353.

2) **Literatur über den Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel:** A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 320—325 (1907). A. Orgler, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 1 (1909).

ablenkt und gewissermaßen mitreißt[1]). Daß Schilddrüsenzufuhr in manchen Fällen zu gesteigerten Fettverlusten führen kann, ist allgemein bekannt. Nach *Magnus-Levy* genügt jedoch die nicht konstante Erhöhung des Ruhegaswechsels keineswegs, um die Fettverluste zu erklären; man muß vielmehr in manchen Fällen sicherlich an eine Erhöhung des Stoffverbrauches infolge stärkerer Bewegungen denken. »Die Anspruchsfähigkeit auf normale Reize«, sagt der genannte Autor[2]), »kann durch Steigerung der nervösen Reaktionsfähigkeit bei ursprünglich phlegmatischen Personen zunehmen und solche Menschen, selbst bei scheinbar gleicher Beschäftigung, zu stärkeren und energischeren Bewegungen veranlassen. Wo diese ausgeschlossen sind, z. B. in einem meiner Fälle durch Bettlägerigkeit infolge einer alten Hemiplegie, nimmt der Fettschwund durch Schilddrüsenzufuhr nicht zu«. Unter diesen Umständen entbehren die so viel mißbrauchten Entfettungskuren durch Schilddrüsenzufuhr jeder physiologischen Berechtigung; auch ist diese Behandlungsweise, nachdem sie schnell zu großer Popularität gelangt war, von den Praktikern ebenso schnell wieder verlassen worden[3]). Man hört gegenwärtig nicht mehr allzuviel davon.

Der vermehrte Eiweißzerfall, welcher durch Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen bewirkt wird, soll in einer Steigerung autolytischer Vorgänge auch noch post mortem zum Ausdrucke gelangen. Doch lauten die darauf bezüglichen Angaben recht widersprechend[4]).

Coronedi betrachtet den Schilddrüsenextrakt als ein physiologisches Diureticum, welches die bei Tieren nach Entfernung

1) Vgl. Falta, Rudinger, Bertelli, Bolaffio und Tedesko, Kongreß f. innere Med. **1909**, 138, Sinnhuber, Zeitschr. f. klin. Med. **54**, 38 (1904).

2) l. c. S. 324.

3) Vgl. C. v. Noorden, Die Fettsucht. Nothnagels Handb. Wien 1900, 145—149.

4) S. B. Shryver, Journ. of Physiol. **32**, 159 (1905). H. G. Wells and R. L. Benson, Journ. of biol. Chem. **3**, 35 (1907). L. B. Stoockey und V. Gardner, Proc. Soc. Exp. Biol. **5**, 220, zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **38**, 499 (1908). K. Kottmann (Pharmakol. Inst. Bern), Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 369 (1910). G. Bayer (Pathol. Inst. Innsbruck), Sitzungsber. d. Wiener Akad. Math.-naturw. Kl. **118**, 181 (1909).

der Thyreoidea darniederliegende Nierenfunktion auch dann noch zu heben vermag, wenn andere Diuretica versagen[1]).

Chronische Einwirkung d. Jodothyrins auf den Organismus.

Nachdem wir uns nunmehr die Folgeerscheinungen der künstlichen Hyperthyreoidisation in ihren wesentlichen Zügen klargemacht haben, können wir zu der Frage des »wirksamen Bestandteiles« der Schilddrüsen zurückkehren und uns zunächst ganz objektiv die Frage vorlegen, ob wir analoge Erscheinungen etwa auch nach dauernder Überschwemmung des Organismus mit Jodothyrin zu beobachten in der Lage sind.

Bei den in Gemeinschaft mit *C. Schwarz*[2]) ausgeführten Versuchen haben wir das Jodothyrin in bezug auf seine Wirkung auf den Zirkulationsapparat einer eingehenden Prüfung unterworfen. Es gelang uns allerdings zuweilen, bei Hunden und Katzen, durch reichliche Zufuhr von Jodothyrin auf dem Wege subcutaner Injektionen eine hochgradige Tachykardie auszulösen; doch war dieser Befund keineswegs ein konstanter. Unter Umständen konnten wir den Organismus der Versuchstiere dauernd mit Jodothyrin förmlich überschwemmen, ohne eine Pulsbeschleunigung, eine Abmagerung oder sonst irgendein Symptom einer »Schilddrüsenvergiftung« zu bemerken. Die Beobachtung einer Tachykardie an sich ist aber um so weniger auffällig, als Versuche, die in *Schmiedebergs* Laboratorium ausgeführt worden sind[3]), die gleiche Erscheinung bei Verfütterung künstlich dargestellter Jodeiweißkörper ergeben hatten. Auch ist es eine längst bekannte Tatsache, daß nach Überschwemmung des Körpers mit Jod in anorganischer Form Tachykardie auftreten kann. Es ist sehr wohl denkbar, daß das Jod, wenn es in Form von Jodothyrin oder Jodeiweiß dargereicht wird, nur deswegen wirksamer ist, als etwa in Form von Jodalkali, weil es so langsamer ausgeschieden wird, daher ausgiebiger zur Geltung kommt. Wir vermochten also in der chronischen Einwirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat ebensowenig

1) G. Coronedi, Boll. Scienze Med. **80**, 121, zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, 318 (1909).

2) O. v. Fürth und C. Schwarz, l. c.

3) Nikolajew (Pharmakol. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. **53**, 447 (1905).

irgend etwas für die Schilddrüse durchaus Charakteristisches und Spezifisches zu erkennen, wie in seiner akuten Einwirkung.

Wirkung des Jodothyrins auf den Stoffwechsel.

Was die Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Jodothyrin[1]) betrifft, scheint aus zahlreichen Beobachtungen hervorzugehen, daß die Verfütterung desselben eine ähnliche Wirkung ausübt wie diejenige von Schilddrüsensubstanz: also Abmagerung, Mehrausscheidung von Stickstoff, Kochsalz und Phosphorsäure, Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels usw. Auch soll die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten dem Jodgehalte derselben proportional sein, daher an sich unwirksame jodfreie Hundeschilddrüse wirksam wird, wenn man dieselbe durch Verfütterung von Jodkali mit Jod anreichert. Angeblich entfalten andere Präparate, welche Jod in organischer oder anorganischer Bindung enthalten (Jodeiweißkörper u. dgl.) keine analogen Wirkungen.

Die Tatsache jedoch, daß z. B. ein aus Tangen (Fucus vesiculosus) hergestelltes jodhaltiges Entfettungsmittel, »Korpulin« genannt, auf den Stoffwechsel in ähnlicher Weise wirkt wie Schilddrüsensubstanz[2]), vor allem aber der Umstand, daß, wie jeder Arzt weiß, Jodverbindungen im Organismus sehr differente Wirkungen entfalten können, legt den Wunsch nach einer kritischen Nachprüfung der ganzen Frage nahe. Dabei ist nun allerdings der Umstand wohl zu beachten, daß nach der Auffassung moderner Pharmakologen eine Stoffwechselwirkung im gewöhnlichen Sinne dem Jod nicht zukommen dürfte. Nach der Ansicht von *Hans Horst Meyer*[3]) läßt dasselbe einen konstanten Einfluß auf den Stoffwechsel nicht erkennen. Die auffällige Abmagerung, die nach längerem inneren Gebrauche von Jodpräparaten oft beobachtet wird, dürfte im allgemeinen keine unmittelbare Jodwirkung, vielmehr eine Folge von Schleimhautentzündungen sein, welche die Ernährung beträchtlich stören und auch zur Abmagerung führen können. »Sonst aber tritt letztere nie, selbst nach monatelangem Gebrauche großer Mengen von

1) Roos, Treupel, Ewald, Grawitz, Hennig, Voit, Magnus-Levy, Anderson und Bergmann, F. Kraus u. a. **Literatur:** O. v. Fürth, Biochem. Handlexikon **5**, 506 (1910).

2) H. Salomon, Zentralbl. f. Stoffwechselkr. **2**, 205 (1901).

3) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakol. 335, 1910.

Jodkalium auf, es sei denn, daß es sich um Kropfkranke handelt; bei solchen entwickelt sich oft schon nach wenigen und ganz geringen Gaben von Jodpräparaten das typische Bild des Thyreoidismus bzw. des Morbus Basedowii mit Einschluß der dafür charakteristischen Abmagerung und Schwächung[1]). Daraus ergibt sich, daß das Jod nur mittelbar d. h. durch die Schilddrüse den Stoffwechsel beeinflußt, und zwar in merklichem Grade dann, wenn das Schilddrüsengewebe hypertrophisch, aber funktionell insuffizient ist.« Wenn also die Zufuhr von Jodothyrin wirklich den Stoffwechsel im gleichen Sinne, wie eine Hypersekretion der Schilddrüse beeinflußt, so darf dies nicht ohne weiteres als ein Beweis dafür angesehen werden, daß das Jodothyrin der wirksame Bestandteil des Schilddrüsenpreßsaftes ist. Es können vielmehr meines Erachtens die Dinge so liegen, daß das aus dem Jodothyrin im Stoffwechsel abgespaltene Jod die Schilddrüse einfach zu vermehrter Sekretion anregt; wie man denn auch gelegentlich anscheinend normale Menschen auf die innerliche oder äußerliche Einverleibung von verschiedenen Jodpräparaten mit schweren thyreotoxischen Symptomen, einem sogenannten Jodbasedow reagieren sieht[2]).

Daß das Jodothyrin parenchymatöse Vergrößerungen der Schilddrüse günstig zu beeinflussen vermag, wie dies seinerzeit von *Baumann* und von *Roos* angegeben worden ist, ist nicht weiter auffällig, da es diese Eigenschaft mit anderen jodhaltigen Präparaten teilt, welche eine Atrophie der hyperplastischen Schilddrüse und, wie es scheint, auch mancher anderer drüsiger Organe herbeizuführen vermögen.

Daß das Jodothyrin nicht imstande ist, den Eintritt von Ausfallserscheinungen nach Ausschaltung der Schilddrüse hintanzuhalten, ist bereits erwähnt worden. Daß es der Tetanie gegenüber machtlos ist, beweist weiter nichts, da diese ja nicht vom Ausfall der Schilddrüse, sondern von demjenigen der Epithelkörperchen abhängig ist; um so beweisender sind dafür die bereits erwähnten Versuche von *Pick* und *Pineles* an Pflanzenfressern.

Ich fasse also die vorstehenden Erörterungen dahin zusammen,

1) R. Breuer, Wiener klin. Wochenschr. **1900**, 673.
2) G. Wolfssohn, Deutsche med. Wochenschr. **1911**, 207.

daß ich (abgesehen davon, daß das Jodothyrin zweifellos ein Kunstprodukt ist) den Beweis für eine durchaus spezifische Wirksamkeit desselben (als Sekretsubstanz der Schilddrüse) in keiner Weise für erbracht halte, insofern die beobachteten Wirkungen des Jodothyrins mit denjenigen gewisser jodierter Proteinderivate übereinstimmen, durch den Jodeiweißgehalt der Schilddrüse sonach eine ausreichende Erklärung finden.

Ich möchte Sie übrigens noch darauf aufmerksam machen, daß manche Ärzte, die mit »Jodothyrin« Heilversuche bei Kröpfen und Myxödem zu machen glaubten, tatsächlich mit Schilddrüsentabletten gearbeitet haben. Die Wortähnlichkeit zwischen Jodothyrin, Thyreojodin und Thyreoidin hat hier manche Verwirrung gestiftet.

Das Dijodtyrosin, welches, *Oswalds* neuesten Untersuchungen entsprechend, eine charakteristische Komponente jodierter Eiweißkörper bildet, übt weder auf den Stoffwechsel noch auf den Zirkulationsapparat, das Myxödem oder den Kropf eine Wirkung aus, welche derjenigen der Schilddrüsensubstanz an die Seite gestellt werden könnte; dasselbe kann also keinesfalls für das wirksame Prinzip der Thyreoidea gelten[1]).

Wie vorsichtig man übrigens in der Deutung von Hyperthyreoidisationsversuchen sein muß, lehren neue Versuche von *Carlson*[2]) in Chicago in eindringlicher Weise: derselbe hat zahlreiche Versuchstiere lange Zeit hindurch mit getrockneten Schilddrüsen gefüttert; dabei zeigten Hunde und Katzen selbst nach 5 Monaten noch keine auffälligen Erscheinungen; bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen dagegen erfolgte nach einer rapiden Gewichtsabnahme der Tod innerhalb 15 Tagen. Es ist nun aber recht überraschend, daß Fütterung mit getrockneten Muskeln den gleichen Effekt ausübte.

Pathologie des Morbus Basedowii.

Man könnte sich nun angesichts derartiger Resultate versucht fühlen, an der Realität der Hyperthyreoidisation überhaupt ernstlich zu zweifeln, wenn nicht der gewaltige Komplex von Er-

1) S. Strouse und C. Vogtlin (John Hopkins Univ.), Journ. Pharmacol. and experim. Ther. **1**, 123 (1910), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 1906.

2) A. J. Carlson, Mitteil. auf d. VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien 1910; Zentralbl. f. Physiol. **24**, 817 (1910).

fahrungen, welcher sich an die Pathologie des Morbus Basedowii knüpft, derartige Zweifel beseitigen müßte.

Seitdem *Möbius*[1]) die Aufmerksamkeit auf den zwischen Kachexia strumipriva und Morbus Basedowii bestehenden Antagonismus gelenkt hat, ist man mehr und mehr dahin gelangt, eine Überfunktion der Schilddrüse in den Mittelpunkt der Pathologie dieser Erkrankung zu stellen, für welche, neben der bekannten Trias (Exophthalmus, Struma, Tachykardie) Erscheinungen wie psychische Erregung, Schlaflosigkeit, Hitzegefühl, Erregbarkeit der Gefäßnerven, Weite der Lidspalten, Abnahme des Körpergewichtes bei gesteigertem Appetit und reichlichen Ausscheidungen usw. charakteristisch sind.

Während beim Myxödem der Gaswechsel um die Hälfte der Norm gegenüber reduziert sein kann, begegnen wir beim schweren Basedow einer Zunahme des Umsatzes um 50—70%. Es ist dies eine Steigerung, die, wie *Magnus-Levy*[2]) sagt, nirgends auf dem Gesamtgebiete der Pathologie vorkommt, auch nicht bei hohem Fieber. Ein Teil dieser Steigerung ist ja sicherlich auf Zittern und motorische Unruhe zu beziehen; findet sich doch auch z. B. bei der Paralysis agitans der Gaswechsel um etwa 20% erhöht; beseitigt man aber hier das Zittern durch Hyoscin, so wird der Gaswechsel normal. Beim Basedow dagegen bleibt der Gaswechsel auch gesteigert, wenn Zittern und Unruhe im natürlichen Schlafe schwinden oder durch Arzneimittel beseitigt werden. Da auch die Vermehrung der Atem- und Herztätigkeit diese Steigerung nicht zu erklären vermag, muß man wohl annehmen, daß dieselbe im Wesen der Erkrankung als solcher bedingt ist. Auch hat *Steyrer*[3]) bei seinen Versuchen, die mit einem nach *Rubners* Angaben konstruierten Apparate durchgeführt worden sind, die Gesamtkalorienproduktion bei der Basedowschen Krankheit erhöht gefunden[4]). Auch der Eiweißumsatz ist abnorm

1) C. J. Möbius, Nothnagels Handb. **22**, Wien 1896.

2) **Literatur über den Stoffwechsel bei Morbus Basedowii:** A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 325—335 (1907). R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **4**, II, 164—180 (1910).

3) A. Steyrer, Zeitschr. f. experim. Pathol. **4**, (1907).

4) Vgl. C. Rudinger; E. Pribram und O. Porges (Klinik v. Noorden), Wiener klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 46.

hoch; daher die trotz gesteigerten Appetits und erhöhter Nahrungsaufnahme sich meist vollziehende Abmagerung; es sind Fälle bekannt, wo Patienten im Laufe eines Jahres fast die Hälfte ihres Körpergewichtes eingebüßt haben.

Die Assimilationsgrenze für Zucker ist, wie *Friedrich Kraus* und *E. Ludwig*[1]), sowie *F. Chvostek*[2]) gefunden haben, meist herabgesetzt; man beobachtet zuweilen alimentäre Glukosurie, weit seltener Kombination mit echtem Diabetes. Daß auch Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenstoffen zu Glukosurie führen kann, habe ich bereits erwähnt[3]). Man vermag sich dem Eindrucke nicht zu entziehen, daß, sobald der Organismus unter einer erhöhten Wirkung von Schilddrüsenstoffen steht, der Verbrauch des Zuckers gesteigert oder aber seine Zurückhaltung im Körper erschwert ist[4]).

Für die Ätiologie der Basedowschen Krankheit wird neben heftigen Gemütserschütterungen, Infektionskrankheiten, der Zufuhr von Jodpräparaten usw. vor allem eine Hypersekretion der Geschlechtsdrüsen vielfach verantwortlich gemacht. Das Überwiegen der Krankheit beim weiblichen Geschlechte, sein Auftreten nach der Menstruation, nach Geburten ist immerhin sehr auffallend. Auch scheint ein gewisser Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und dem Status thymolymphaticus zu bestehen.

Sehr interessant ist der von *Friedrich Kraus* geäußerte Gedanke, es könne sich beim Morbus Basedowii um eine Überfunktion zweier Blutgefäßdrüsen handeln, der Schilddrüse und der Nebenniere. Die experimentelle Basis dieser Idee bildet die von *F. Kraus* und *Friedenthal*[5]), von *A. Fränkel*[6]) sowie von *Brökink*

---

1) Fr. Kraus und E. Ludwig, Wiener klin. Wochenschr. **1891**, 898—899.

2) F. Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. **1892**, 251, 267, 325.

3) **Literatur:** R. Hirsch, l. c. S. 179.

4) F. Kraus, Verh. des 23. Kongr. f. innere Med. 1906, 23. J. A. Hirschl, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. **22**, 196 (1902).

5) F. Kraus und H. Friedenthal, Berliner klin. Wochenschr. **1908**, 1709.

6) A. Fränkel, Arch. f. exper. Pathol. **60**, 395 (1909).

und *Trendelenburg*[1]) gemachte Beobachtung eines anscheinend gesteigerten Suprareningehaltes des Blutes beim Morbus Basedowii. Wir haben früher gesehen, daß Reizung sympathischer Nebennierennerven zu der gleichen Erscheinung führen kann. Es läge also meines Erachtens wohl näher, eine Suprarenin-anreicherung des Blutes beim Basedow als Zeichen eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus anzusehen, als eine primäre Überfunktion der Nebennieren in den Vordergrund zu stellen. Übrigens ist der vermeintliche Nachweis einer Suprareninvermehrung im Blute von Basedowkranken durch neuere Versuche aus dem *Gottliebschen* Institute in Frage gestellt worden. Mehr Wahrscheinlichkeit dürfte die Deutung besitzen, daß es sich um eine Sensibilisierung sympathischer Nervenendigungen durch im Blute kreisende Schilddrüsenstoffe handelt, derart, daß die gleiche Suprarenin-konzentration einen viel stärkeren physiologischen Effekt äußert als unter normalen Verhältnissen[2]) und der Schein einer Suprareninvermehrung entsteht (s. o. S. 447).

Als Zeichen einer Sympathicuserregung darf auch die Protrusio bulbi und wohl auch die von *Otto Löwi*[3]) bei Basedowkranken beobachtete Suprareninmydriasis gelten. *Eppinger* und *Heß*[4]) sondern die Erscheinungen des Basedow in Reizerscheinungen des sympathischen und cranio-sacralen Systems. Die Diskussion der Frage, ob und inwieweit die Einteilung der Basedowkranken in solche von sympaticotonischem und vagotonischem Typus berechtigt sei oder nicht, will ich aber lieber den Klinikern überlassen.

Beachtenswert ist es immerhin, daß vielfach bei Individuen, bei denen das Suprarenin stark glukosurisch wirkt, die charakteristische Wirkung des Pilocarpins, nämlich Schweißausbruch und Salivation, ausbleibt, und umgekehrt. Dabei wissen wir,

1) E. Bröking und P. Trendelenburg (Freiburg i. Br.), Deutsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 168 (1911).

2) R. Gottlieb (Heidelberg), 83. Vers. d. Naturf. u. Ärzte, Karlsruhe, 26. Sept. 1911.

3) O. Löwi, Arch. f. experim. Pathol. **59**, 92 (1910).

4) H. Eppinger und L. Heß, Verh. d. 26. Kongr. f. innere Med. 1909, 385.

Serum von Tieren gemacht worden, die mit dem Nukleoproteid der Schilddrüse immunisiert worden sind. All dies bedeutet nichts weiter als ein Tasten im Dunkeln. Wenn es auch theoretisch richtig ist, daß ein glücklicher Sucher selbst mit geschlossenen Augen ein Goldkörnchen im Sande finden kann, so sind, meine ich, die besseren Chancen doch zweifellos auf der Seite derjenigen, welche die Augen offen halten[1]).

1) **Literatur:** G. H. Wells, Chemical Pathology 1907, 494, vgl. auch F. Rosenberger, Zentralbl. f. innere Med. 1909, 881.

XX. Vorlesung.

Die Schilddrüse. Die Epithelkörperchen.

Nachdem wir uns den Stand unseres gegenwärtigen Wissens von der Unterfunktion und der Überfunktion der Schilddrüse, sowie von den »wirksamen Substanzen« derselben, so gut es eben gehen wollte, klar gemacht haben, können wir nunmehr daran gehen, uns in objektiver Weise die Frage vorzulegen, was es mit dem Jodgehalte der Schilddrüse denn eigentlich für ein Bewandtnis habe.

Jodgehalt der Schilddrüse.

Dank der Leichtigkeit, mit der selbst minimale Jodmengen in Geweben nach Zerstörung aller organischer Substanzen durch eine oxydative Schmelze auf kolorimetrischem Wege genau bestimmt werden können, liegen über den Jodgehalt normaler und entarteter Schilddrüsen sehr zahlreiche Daten vor[1]). Wenn wir dieselben überblicken, so ergibt sich zunächst, daß der Jodgehalt der Schilddrüse sehr großen Schwankungen unterworfen ist und offenbar in erster Linie vom Jodgehalte der Nahrung beeinflußt wird; derselbe ist bei Pflanzenfressern am höchsten, bei Fleischfressern am niedrigsten, und kann hier sogar auf Null absinken; die Schilddrüsen von Föten und Neugeborenen sind jodfrei. Durch Verabreichung jodreicher Nahrung gelingt es leicht, eine Jodanhäufung in der Schilddrüse zu bewerkstelligen. Der Jodgehalt von Kröpfen ist sehr variabel und, wie *Oswald* behauptet, vor allem vom Kolloidgehalte abhängig; wenigstens fand der Genannte nur solche Kröpfe jodfrei, welche sich bei mikroskopischer Untersuchung kolloidfrei erwiesen (vgl. S. 444).

1) **Literatur über den Jodgehalt der Schilddrüsen:** A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb., 2. Aufl. **2**, 339—341 (1907). R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 283—289 (1910); vgl. auch A. Seidell (Washington), Journ. of biol. Chem. **10**, 95 (Sept. 1911).

Monéry[1]) behauptet auf Grund seiner bei geistig abnormalen Personen ausgeführten Untersuchungen, daß der Jodgehalt der Thyreoidea bei Individuen, die an Exzitationszuständen leiden, größer sei als derjenige bei Schwachsinnigen und Kretins. *Jolin*[2]) endlich fand bei ausgedehnten Untersuchungen des Jodgehaltes der menschlichen Schilddrüsen in Schweden denselben so regellos, daß er das Jod als einen nebensächlichen Bestandteil der Schilddrüse ansieht.

Man war früher geneigt, zu glauben, daß das Jod ein der Schilddrüse durchaus eigentümlicher Organbestandteil sei; das ist aber durchaus nicht der Fall. Wir wissen heute, dank den Arbeiten von *Justus* und anderen, daß Jod, wenn auch in sehr geringen Mengen, in den meisten tierischen Organen nachweisbar ist. So fand sich z. B. bei Untersuchung der Organe des Kalbes allerdings weitaus das meiste Jod in der Schilddrüse; daran reiht sich die Hornsubstanz, und dann folgen, allerdings in weitem Abstande, die anderen Organe.

Physiologische Bedeutung des Jods in der Schilddrüse.

Es ist ferner die wichtige Tatsache festgestellt worden, daß die Schilddrüsenexstirpation auch bei jungen, saugenden Tieren, die gar kein Jod in ihrer Schilddrüse enthalten, von den gewöhnlichen Ausfallserscheinungen gefolgt ist[3]).

Wenn wir uns dies alles vergegenwärtigen, müssen wir uns allen Ernstes die Frage vorlegen, ob wir denn überhaupt Grund haben, das Jod als einen integrierenden, physiologisch wichtigen Bestandteil der Schilddrüse anzusehen. Würde jemand, der heute ganz unvoreingenommen an die Frage herantritt und von der Suggestion, welche die vieljährige allgemeine Gültigkeit einer Lehre ausübt, gänzlich frei ist, denn überhaupt auf den Gedanken verfallen, das Jod sei mit der physiologischen Funktion der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen? Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten.

Das Jodothyrin darf heute sicherlich als Kunstprodukt gelten. Haben wir aber triftige Gründe, anzunehmen, daß das

1) A. Monéry, Journ. de Physiol. **7**, 611.

2) S. Jolin, Festschr. f. Olaf Hammarsten, Wiesbaden 1906. Jahresber. f. Tierchem. **36**, 518.

3) F. Krause und Böninger, Verh. d. Kongr. f. innere Med. 1906, 36, vgl. R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 276 (1910).

Jodthyreoglobulin durch »innere Sekretion« in den Kreislauf übergeht?

Daß der Nachweis der Wirksamkeit eines Organbestandteiles (und ein solcher ist für das Jodeiweiß zum mindesten in bezug auf den Zirkulationsapparat immerhin erbracht worden) nicht mit dem Nachweise seiner physiologischen Wichtigkeit zusammenfällt, ist eine selbstverständliche Weisheit, die aber (namentlich in der Literatur der Organe mit innerer Sekretion) immer wieder vergessen wird. Daß z. B. Arsenverbindungen in hohem Grade »physiologisch wirksam« sind, wird wohl niemand bezweifeln. Wenn nun aber jemand behaupten wollte, daß die Schilddrüse, welche anscheinend mehr Arsen enthält, als andere Organe, ihre physiologische Rolle und Bedeutung ihrem Arsengehalte verdankt, so würde er damit nicht allzuviel Ruhm ernten. Und doch braucht man in der Schilddrüsenliteratur gar nicht weit zu suchen, um ähnlichen Trugschlüssen zu begegnen.

Auch der Nachweis, daß ein Organ ein spezifisches Adsorptionsvermögen für eine Substanz besitzt, und daß die Aufnahme dieser letzteren im Sinne eines Reizes auf die Organfunktionen einwirkt, genügt nicht, um diese Substanz mit der normalen, physiologischen Funktion des Organes in Beziehung zu bringen oder gar um zu folgern, die »innere Sekretion« dieser Substanz sei die Hauptaufgabe des ersteren. Daß das Jod, welches in den Körper gelangt, in spezifischer Weise von der Schilddrüse adsorbiert wird, ist sichergestellt, und daß dasselbe auf dieses Organ im Sinne eines Sekretionsreizes einwirkt, ist durch die oben mitgeteilten Beobachtungen, vor allem aber durch den »Jodbasedow« mindestens sehr wahrscheinlich geworden. Es wäre daher sicherlich unlogisch, die Möglichkeit leugnen zu wollen, daß dem Jod in der Physiologie und der Pathologie der Schilddrüse eine wichtige Rolle zukommt. Von da aus bis zu dem Beweise, daß das Jodthyreoglobulin wirklich das normale »innere Sekret« der Schilddrüse sei, ist aber noch ein weiter Weg.

Die Sache würde wesentlich anders liegen, wenn durch Beobachtungen, analog denjenigen, welche *E. Pick* und *F. Pineles*[1]) an

1) E. P. Pick und F. Pineles, Biochem. Z. **12**, 473 (1908) und Zeitschr. f. exper. Pathol. **7**, 518 (1909).

Pflanzenfressern ausgeführt haben, der Nachweis erbracht wäre, daß das Jodthyreoglobulin und nur dieses die Ausfallserscheinungen nach Schilddrüsenexstirpation aufzuhalten und zu beseitigen vermag, daß das nichtjodierte Thyreoglobulin dagegen unwirksam ist. Vorderhand ist es aber durch Fraktionierungs- und Verdauungsversuche der genannten Autoren nur wahrscheinlich geworden, daß der wirksame Bestandteil ein Eiweißkörper ist. Ob die teilweise Jodierung desselben aber ein lebenswichtiger Vorgang oder aber etwas Nebensächliches, gewissermaßen Zufälliges sei, vermag man, meines Erachtens, einstweilen noch nicht zu entscheiden. Dazu bedarf es noch eingehender Versuche.

Reid-Hunts Azetonitrilreaktion.

Die Vorstellung, daß das Jodthyreoglobulin als Kolloid in den Follikelraum und von dort aus in die Lymphbahnen gelangt, setzt voraus, daß das Kolloid jodhaltig sei. Nun ist aber auch der physiologische Jodgehalt des Kolloids, der schon eine bewiesene Tatsache schien, wie ich Ihnen schon sagte, neuerdings wieder zweifelhaft geworden[1]). Auch haben sich *Carlson* und *Wölfel*[2]) vergebens bemüht, in der aus der Schilddrüse abströmenden Lymphe Jod nachzuweisen.

Zugunsten einer unmittelbaren Beziehung des Jods zu den Funktionen der Schilddrüse sprechen die mit großer Sorgfalt und Konsequenz durchgeführten Versuche von *Reid Hunt* und *Seidell*. Dieselben beziehen sich auf den Einfluß, welchen die Schilddrüse auf die giftzerstörende Wirkung des Organismus ausübt. Das Azetonitril $CH_3.CN$ wirkt giftig, indem daraus Blausäure abgespalten wird. Bei mit Schilddrüsensubstanz gefütterten Mäusen vollzieht sich nun diese Abspaltung ganz unvergleichlich langsamer, derart, daß weiße Mäuse, die auch nur zwei Zentigramme getrockneter Schilddrüsensubstanz erhalten haben, zweifellos wochenlang die zwanzigfache letale Azetonitrilgabe vertragen. Es ist das eine höchst merkwürdige Tatsache, welche auf eine mächtige Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge durch die Schilddrüse hinweist. Und sehr interessant ist nun weiter die Feststellung, daß ein ausgesprochener Parallelismus zwischen

1) Claude et Blanchetière, Journ. de Physiol. **12**, 563 (1910).

2) A. J. Carlson and A. Wölfel (Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **26**, 32 (1910).

dem Jodgehalte und der physiologischen Wirksamkeit der Schilddrüsenpräparate besteht. Jodfreie Schilddrüsen waren zwar nicht ganz ohne Effekt, aber doch nur wenig wirksam.

Man hat daran gedacht, daß es sich hier um eine allgemeine Jodwirkung handeln könne[1]). Doch trifft dies keineswegs zu. So ist z. B. das Jodothyrin[2]) (ebenso wie viele andere jodhaltige Verbindungen) ganz unwirksam; dagegen kommt allerdings jodhaltigem Blasentang eine gewisse Wirksamkeit zu; (wie ich denn auch früher schon Gelegenheit hatte, einer ausgesprochenen Stoffwechselwirkung desselben Erwähnung zu tun)[3]).

Der Azetonitrilreaktion ist eine so weitgehende Spezifizität zugeschrieben worden, daß man den Versuch gemacht hat, den Übergang von Schilddrüsenstoffen in das Blut mit Hilfe derselben bei Basedowkranken festzustellen. *Paul Trendelenburg* fand auf diesem Wege, daß sich im Blute thyreoidektomierter Katzen Stoffe nachweisen lassen, die sonst nur in der Schilddrüse sowie im Blute Basedowkranker auftreten. Er spricht anschließend die Vermutung aus, die Reaktion dürfte durch normalerweise in der Schilddrüse aufgespeicherte und vermutlich unter gleichzeitiger Jodierung an ein Sekret gebundene toxische Produkte bedingt sein[4]). Ob so weitgehende Schlüsse, zu denen man auf so indirektem und immerhin so kompliziertem Wege gelangt ist, berechtigt sind, möchte ich einstweilen dahingestellt sein lassen.

Entgiftungstheorie.

Damit wären wir aber glücklich wieder bei der alten Entgiftungstheorie angelangt, die früher in der Schilddrüsenpathologie eine dominierende Rolle gespielt hat, in den letzten Jahren aber einigermaßen in den Hintergrund gerückt ist. Dieser Theorie, derzufolge ein im Blute kreisendes Toxalbumin in der

---

1) Carlson und Wölfel, l. c.

2) P. Trendelenburg (Pharm. Inst. Freiburg i. Br.), Biochem. Z. **29**, 400 (1910).

3) R. Hunt, Journ. Amer. Med. Assoc. **1907**, 1323. R. Hunt and A. Seidell, Bull. 47. Hyg. Labor. U. S. Publ. Health and Marine-Hosp. Service, Washington 1909 und Journ. of Pharmacoly and exper. Ther. **2**, 16 (1910).

4) P. Trendelenburg, l. c. S. 407. G. Ghedini (Klinik v. Noorden, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 736.

Schilddrüse durch Jodierung entgiftet werden soll, ist von *Biedl*[1]) sehr mit Recht vorgeworfen worden, daß sie dem gegenwärtigen Stande des Wissens in keiner Weise Rechnung trägt. Bei den durch angebliche Anhäufung des Toxalbumins bedingten Erscheigungen steht die Tetanie im Vordergrunde, trotzdem man doch längst weiß, daß dieselbe mit dem Ausfalle der Schilddrüsenfunktion (zum mindesten unmittelbar) nichts zu tun hat, vielmehr auf Rechnung der Epithelkörperchen kommt. Diese letzteren sind nun allerdings für *Blum*, einen der Hauptvertreter dieser Theorie, nichts anderes als »jugendliches Schilddrüsengewebe«. Vor allem bietet aber die Entgiftungstheorie keine Erklärung für die fundamentale Tatsache, daß man den Ausfall der Schilddrüse durch Fütterung mit diesem Organe zu neutralisieren vermag. Denn mit der etwaigen Annahme einer Neutralisation und Jodierung des im Blute angehäuften Toxalbumins durch die per os aufgenommene wirksame Schilddrüsensubstanz gelangen wir ganz in das Gebiet haltloser Spekulationen.

Ich habe den Eindruck, daß die ältere Generation mehr Geduld für künstlich und geistvoll aufgebaute, wenn auch gänzlich unbewiesene Hypothesen aufgebracht hat, als bei der heutigen Generation zu finden ist und ich halte es immerhin für einen Fortschritt, wenn man seine Unkenntnis lieber sich selbst und anderen offen eingesteht, als wenn man dieselbe hinter Kartenhauskonstruktionen zu verbergen sucht. Es ist ja sicherlich sehr wohl möglich, daß der Schilddrüse nicht nur eine sekretorische, sondern auch eine neutralisierende Wirkung im Stoffwechsel zukommt; bewiesen hat dies aber, soweit ich die Frage übersehe, bisher niemand.

Die Epithelkörperchen.

Wir wollen nunmehr unsere Aufmerksamkeit der anderen Hauptfassade der Schilddrüsenfrage zuwenden; ich meine dem Probleme der Epithelkörperchen.

Die Glandulae parathyreoideae oder Epithelkörperchen, wie sie seit Veröffentlichung der wertvollen einschlägigen Untersuchungen von *A. Kohn* wohl allgemein genannt werden, sind recht unscheinbare Organe. Die Erkenntnis ihrer physiologischen Bedeutung hat, angesichts ihrer geringen Dimensionen

1) A. Biedl, Innere Sekretion, 100—106 (1910).

(ihr längster Durchmesser beträgt beim Menschen nur wenige Millimeter), eine doppelt überraschende Wirkung geübt; sicherlich hat die äußerliche Unansehnlichkeit dieser Gebilde (so sonderbar dies klingen mag) den hartnäckigen Kampf mitverschuldet, welcher um die Anerkennung ihrer biologischen Bedeutung geführt worden ist.

Die Epithelkörperchen entwickeln sich (und dies ist für das Verständnis ihrer physiologischen Stellung von größter Bedeutung) ganz unabhängig von der Schilddrüsenanlage aus Verdickungen der Kiementaschen. Beim Menschen finden sich jedem Schilddrüsenlappen zwei Epithelkörperchen angelagert, die als Glandula parathyreoidea superior posterior und inferior anterior unterschieden werden. Bei der Katze dagegen findet sich, jedem Thyreoidealappen entsprechend, ein außerhalb und ein innerhalb des Schilddrüsenlappens gelegenes Epithelkörperchen. Bei Säugetieren ist auch ein akzessorisches Parathyreoidalsystem in Form größerer oder kleinerer Parenchyminseln in der Gegend der Thymus nachweisbar.

Anfangs der neunziger Jahre hat der französische Physiologe *Gley* auf den Zusammenhang zwischen experimenteller Tetanie und Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen hingewiesen. Seitdem hat die Lehre von diesem Zusammenhange dank den Arbeiten zahlreicher Forscher[1]) eine ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden, und die Zahl derjenigen Autoren, die einen entgegengesetzten Standpunkt einnehmen, ist, soweit ich sehe, stark zusammengeschrumpft. Auch die histologische Struktur der Epithelkörperchen ist von derjenigen der Schilddrüsen verschieden. Sie bestehen nicht aus hohlen Bläschen, sondern aus kompakten Säulchen polyedrischer Zellen, deren tinktorielles Verhalten von demjenigen der Thyreoideazellen merklich abweicht. Die Behauptung mancher Autoren, die Glandulae parathyreoideae seien nichts anderes als »embryonale Schilddrüsenkeime«, die

1) Moussu, Rouxeaux, Vassale und Generali, Capobianco, Welsh, Walbaum, v. Eiselsberg, Biedl, Pineles, Erdheim, Pfeiffer, Meyer, Hagenbach, Halsted und viele andere. **Literatur über die Physiologie der Epithelkörperchen:** v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie 1901. R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 298—307 (1910). A. Biedl, Innere Sekretion, 33—61 (1910).

nur dann in Funktion treten, wenn die Schilddrüse ganz oder zum großen Teile entfernt worden ist[1]), schienen durch Befunde von *Swale Vincent* und seinen Schülern, welche eine sich in letzterem Falle vollziehende strukturelle Umwandlung der Epithelkörperchen betrafen, eine Stütze zu finden; doch ist eine solche Umwandlung in neueren Beobachtungen von *Edmunds*[2]) nicht zutage getreten.

Tetanie.

Jedenfalls scheint es mir eine feststehende Tatsache zu sein, daß der Symptomenkomplex der akuten Tetanie, wie er z. B. bei Hunden und Katzen in reiner Form auftritt, auf den Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen zu beziehen ist.

Versuche, wie z. B. die von *Hagenbach*[3]), vermögen meines Erachtens jeder Kritik standzuhalten. Wird bei Katzen die Schilddrüse samt den ihr anhaftenden inneren Epithelkörpern unter Schonung der äußeren Epithelkörper entfernt, so bildet sich eine typische Cachexia strumipriva aus. Werden dagegen nach einiger Zeit auch die äußeren Epithelkörper entfernt, so stellt sich alsbald Tetanie ein.

Hand in Hand mit der Ausbildung einer Übererregbarkeit peripherer Nerven sehen wir beim Fleischfresser das Auftreten klonischer Krämpfe verschiedener Muskelgruppen, an die sich früher oder später tetanische Anfälle anschließen, welche mit einer hochgradigen Steigerung der Atem- und Herztätigkeit, sowie der Temperatur einhergehen, und denen das Tier unter Umständen unmittelbar erliegt. Es kann jedoch auch Erholung erfolgen. Dort, wo es sich aber um einen vollständigen Ausfall der Epithelkörperchen handelt, sehen wir die Versuchstiere schließlich stets und zwar längstens innerhalb einiger Wochen zugrunde gehen. Man wird also die Lebenswichtigkeit der in Rede stehenden kleinen Organe nicht wohl bezweifeln können.

Bei der Tetanie treten einerseits Symptome auf, die auf eine Übererregung des Sympathicus, andererseits aber solche, die auf einen Reizungszustand peripherer motorischer und

---

1) Vgl. K. Kishi, Virchows Arch. **176**, 260 (1904).

2) W. Edmunds, Journ. of Pathol. and Biol. **14**, 288 (1910).

3) Hagenbach, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **18**, 329 (1907), vgl. dort die Literatur.

sensibler Neuronen hinweisen. Pathologisch-histologische Veränderungen im Bereiche nervöser Zentren scheinen auf eine Beteiligung solcher hinzudeuten; doch wird angeblich durch Exstirpation der motorischen Rindenfelder die Tetanie der entsprechenden Extremität nicht verhindert. *Falta* und *Rudinger* geben der Meinung Ausdruck, daß der erhöhte Erregungszustand der peripheren Nerven auf einer abnormen »Ladung« des gesamten Neurons von dem trophischen Ganglienzentrum aus beruht und sie erinnern daran, daß *Alfred Fröhlich* und *Otto Löwi* auf Grund ihrer Untersuchungen an einem Mollusken (dem Kopffüßler Eledone moschata) bereits eine ähnliche Vorstellung für das Zustandekommen der normalen Nervenerregbarkeit geäußert haben[1]). Die Übererregbarkeit der peripheren Nerven kann z. B. bei Hunden im tetanischen Anfalle in einer Reizung der Nervi phrenici durch den Aktionsstrom des Herzens zum Ausdrucke gelangen[2]).

Tetaniegift.

Der Symptomenkomplex der Tetanie macht unleugbar auf den unbefangenen Beobachter den Eindruck einer Vergiftung und es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Existenz des hypothetischen »Tetaniegiftes« zu beweisen.

Es wird angegeben, daß das Blut eines Tetaniehundes zwar einen normalen Hund nicht schädigt, wohl aber bei einem Tiere, das sich, etwa nach partieller Epithelkörperexstirpation, gewissermaßen am Rande der Tetanie befindet, diese Krankheit zum Ausbruche bringt[3]).

Bei allerhand Beobachtungen über die Giftigkeit des Harnes sowie von Organextrakten parathyreoidektomierter Tiere ist, wie leicht begreiflich, vorderhand wenig Positives herausgekommen. Auch hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Existenz eines spezifischen Toxins aus der angeblichen Heilwirkung eines auf immunisatorischem Wege gewonnenen »Antitoxins«

1) Lanz (Labor. von Horsley); Mac Callum; W. Falta und C. Rudinger, Verh. d. Kongr. f. innere Med. **26**, 407 (1909).

2) A. J. Carlson und Cl. Jacobson (Chicago), Amer. Journ. of Physiol. **28**, 147 (1911).

3) J. Fano und Zanda, H. Pfeiffer und O. Meyer (Labor. von Kratter in Graz), Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **18**, 377 (1907).

zu beweisen[1]). Die Bestätigung derartiger Befunde bleibt abzuwarten. Man wird bei ihrer Beurteilung sich wohl zu vergegenwärtigen haben, daß die hier vorliegenden Schwierigkeiten schon insofern außerordentlich groß sind, als eine Unzahl von Faktoren verschiedenster Art (s. u.), vor allem aber auch die Injektion normalen Serums[2]) und physiologischer Kochsalzlösung[3]) die Tetanie unter Umständen günstig zu beeinflussen vermag.

Tetanie und Ammoniakvergiftung.

Beachtenswert scheinen mir neue Beobachtungen von *Carlson* und *Clara Jacobson* in Chicago: dieselben haben auf die große Ähnlichkeit zwischen den folgenden drei Symptomenkomplexen hingewiesen: der Tetanie nach Parathyreoidektomie, der Vergiftung mit Ammoniumsalzen, sowie der Fleischintoxikation bei Tieren mit Eckscher Fistel. Sie fanden ferner den Ammoniakgehalt des Blutes nach Ausbruch der Tetanie bei Katzen und Füchsen der Norm gegenüber erhöht. Die Fähigkeit der Lebern der betreffenden Tiere, Ammoniak zu zersetzen, welche als Ausdruck des Harnstoffbildungsvermögens gelten darf, schien herabgemindert, (wenigstens insoweit als ein Durchblutungsversuch des überlebenden Organes unter Zusatz von Ammoniumkarbonat einen derartigen Rückschluß gestattet). *Carlson* und seine Mitarbeiterin waren daher zunächst geneigt, einen Zusammenhang zwischen der Tetanie und einer Störung der Leberfunktion mit anschließender Ammoniakvergiftung anzunehmen, scheinen jedoch neuerdings in Bezug auf diesen Umstand wieder recht zweifelhaft geworden zu sein, da sich gewisse Unterschiede zwischen Epithelkörper- und Ammoniaktetanie ergeben haben, vor allem aber auch deswegen, weil der Ammoniakgehalt des Blutes bei Hunden im Tetanieanfalle (zum Unterschiede von Katzen und Füchsen) sich innerhalb der normalen Schwankungsbreite hält. Schließlich wäre es nicht weiter schwer verständlich, wenn die Tetanie nicht nur vermöge der schweren Stoffwechselstörung und der Muskel-

1) C. Ceni und C. Besta u. A.; H. Wiener (Inst. f. experim. Pathol., Prag), Pflügers Arch. **136**, 107 (1910).

2) H. Wiener, l. c.

3) D. R. Joseph und S. J. Meltzer, Journ. of Pharmacology and exper. Ther. **2**, 361 (1911).

krämpfe zur Acidosis[1]) (daher zu Ammoniakanhäufung im Blute zum Zwecke der Neutralisation von Milchsäure) führen würde, sondern auch sekundär vielleicht eine schwere Schädigung der harnstoffbildenden Leberfunktion zur Folge hätte. Ein zwingender Grund, die letztgenannte Funktionsstörung in den Vordergrund des ganzen Symptomenkomplexes zu rücken, scheint mir aber vorderhand nicht vorzuliegen[2]).

(Ich möchte übrigens noch erwähnen, daß *Frouin*[3]) bei der Tetanie Ammoniak und Karbaminsäure im Harn vermehrt gefunden hat und die Erkrankung als »Karbaminsäurevergiftung« auffassen wollte.)

Faktoren, welche die Tetanie begünstigen und hemmen.

Zahlreiche Versuche haben eine ganze Reihe von Faktoren kennen gelehrt, die geeignet sind, die Tetanie in ihrer akuten und latenten Form günstig oder ungünstig zu beeinflussen. Insbesondere haben sich zahlreiche italienische Forscher (wie *Fano* und *Zanda*, *Luciani*, *Colzi*, *Vassale*, *Lusena* u. a.) um diese Arbeitsrichtung verdient gemacht. Es ist nicht leicht, die hier in Betracht kommenden Faktoren auch nur einigermaßen unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen. Von den Erfolgen der Organtherapie werde ich später reden. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß solche Momente der Tetanie entgegenwirken, welche die Lebhaftigkeit der Stoffwechselvorgänge und den Blutdruck herabmindern oder eine sedative Wirkung ausüben. Solchen Momenten wird man die Infusion von normalem Serum oder Blut[4]), von physiologischer Kochsalzlösung[5]), von Zuckerlösungen, ferner das Alter, den Hungerzustand, die ausschließliche Ernährung mit Milch[6]), die Exstirpation der

1) L. Morel, C. R. Soc. de Biol. **70**, 871 (1911).

2) A. J. Carlson und Cl. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **25**, 403 (1910); **26**, 407 (1910); **28**, 133 (1911), vgl. auch: Greenwald, ibid. **28**, 103 (1911). Cooke, Journ. of experim. Med. **13**, 439 (1911).

3) A. Frouin, Compt. Rend. **148**, 1622 (1909).

4) H. Wiener, l. c. vgl. die Angaben von Fano und Zanda und anderer italienischer Autoren.

5) Joseph und Meltzer, l. c.

6) F. Blum, vgl. R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 276 (1910).

Schilddrüse[1]), sowie der Nebenniere[2]) wohl zuzählen dürfen. Der Reizung der Depressoren, der Injektion von Hypophysenextrakt, Amylnitrit und von Albumosen[3]) ist die sich daraus ergebende Blutdrucksenkung gemeinsam; Kalium- und Magnesiumsalze wirken sedativ[4]).

Unter den Faktoren, welche eine latente Tetanie, wie sie sich z. B. nach partieller Exstirpation der Epithelkörperchen entwickeln kann, zum Ausbruche zu bringen geeignet sind, wäre die Wirkung zahlreicher Gifte[5]), der Übergang von Milch- zur Fleischnahrung[6]), die Gravidität[7]), die Ermüdung[8]) zu erwähnen; all dies sind Momente, denen eine Steigerung des Umsatzes und der Abbauvorgänge gemeinsam sein dürfte.

Sehr merkwürdig ist eine Beobachtung, derzufolge die Nachkommen von Rattenmüttern, denen vor dem Geburtsakte die Epithelkörperchen entfernt worden waren, eine so hochgradige Steigerung der Empfindlichkeit für Tetanie aufwiesen, daß sie die Parathyreoidektomie meist nur um wenige Stunden überlebten[9]).

Organtherapie mit Epithelkörperchen.

Wir wollen uns nunmehr die Frage klar machen, was denn die Organtherapie, welche beim Ausfalle der Schilddrüse so glänzende Erfolge aufzuweisen hat, in Bezug auf die Tetanie nach Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen zu leisten vermag.

Friedrich Pineles[10]), dem wir eine Reihe wertvoller Unter-

---

1) Lusena, Fisiopathologia dell' apparecchio tiro-paratiroideo, Firenze 1899, vgl. Luciani, Physiologie des Menschen **2**, 30—34, Jena 1906.

2) Guleke (Chirurg. Klinik Straßburg), Arch. f. klin. Chir. **94**, 496 (1911).

3) A. J. Carlson und Cl. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 133 (1911).

4) W. G. Mac Callum und C. Vögtlin, Journ. of exper. Med. **11**, 118 (1909). Carlson und Cl. Jacobson, l. c.

5) C. Rudinger, Zeitschr. f. experim. Pathol. **5**, 205 (1909).

6) F. Blum; M. Almagia, Arch. di Fisiol. **6**, 492.

7) S. Adler und H. Thaler (Klinik Schauta u. Inst. Weichselbaum, Wien), Zeitschr. f. Gynäkol. u. Geburtsh. **62**, 194 (1908).

8) Massaglia, Gazzetta degli Osped. **27**, 107, zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **1908**, 485.

9) H. Iselin (Chirurg. Klinik Basel), Neurol. Zentralbl. **30**, 220 (1911).

10) F. Pineles (Physiol. Inst. Wien), Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **117**, 3 (1908).

suchungen auf diesem Gebiete verdanken, hat gefunden, daß weder stomachale, noch subkutane, noch intraperitoneale Einverleibung von Epithelkörperchen imstande ist, die Tetanie, welche sich bei Katzen nach Ausfall der Epithelkörperchen einstellt, günstig zu beeinflussen, während einige andere Autoren[1]) auf diesem Wege Erfolge erzielt haben wollen. Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Transplantation von Epithelkörperchen derselben Tierspezies dem Eintritte der Tetanie erfolgreich entgegenzuwirken vermag. Die Funktionsfähigkeit der überpflanzten Organe wird dadurch bewiesen, daß Tiere, welche dank denselben die Ausschaltung ihrer eigenen Epithelkörperchen bei gutem Befinden überstanden hatten, auf Exstirpation der Transplantate sogleich mit einem Ausbruche akuter Tetanie reagierten. Nach kürzerer oder längerer Zeit werden die überpflanzten Organe allerdings meist resorbiert; doch kann sich der Organismus inzwischen, vermutlich durch Ausbildung vikariierender Einrichtungen, auf die neuen Existenzbedingungen eingestellt haben[2]). Es scheint, daß in ähnlicher Weise, wie wir dies bei der Schilddrüse gesehen haben, die Transplantation bei normalen Tieren weit schwerer gelingt als bei solchen, welche nach Exstirpation ihrer eigenen Parathyreoideae neuen Epithelkörpergewebes dringend bedürfen[3]). Auch beim Menschen sind schöne Heilerfolge erzielt worden. So hat *A. v. Eiselsberg* einer Frau, die nach Strumektomie an Tetanie erkrankt war, ein Epithelkörperchen, das von einer anderen (wegen Struma operierten) Patientin stammte, in den

---

1) Mac Callum, Zentralbl. f. allgem. Pathol. **16**, 385 (1905). Vassale, Arch. ital. de Biol. **43**, 176 (1905). Beebe, Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. **1**, 40 (1908). Bircher (Aarau), Med. Klinik **1910**, 1741. Halsted, Putman u. a.

2) Biedl, Pfeiffer und Meyer, Halsted, Pepere, Harvey, Walbaum, Cristiani, Leischner und Köhler (Arch. f. klin. Chir. **94**, 168, 1910). W. H. Brown (Annals of Surgery **53**, 305, 1911). **Literatur über Transplantation der Epithelkörperchen:** A. Pepere, Le ghiandole paratiroidee, Turin 1906. A. Biedl, Innere Sekretion 48—55, 1910.

3) W. S. Halsted, Journ. of exper. Med. **11**, 175 (1909).

Musculus rectus abdominis eingepflanzt und so dauernde Heilung erzielt[1]).

Funktioneller Zusammenhang zwischen Schilddrüse u. Epithelkörperchen.

Diese Erfolge sind sicherlich höchst erfreulich, jedoch nicht überraschend. Weit schwerer verständlich sind jedoch die zweifellosen Heilerfolge, welche bei der Tetania parathyreopriva mit Schilddrüsenpräparaten erzielt worden sind. Schon im Jahre 1892 hat *von Eiselsberg* den Nachweis erbracht, daß der Ausbruch der Katzentetanie durch Implantation von Schilddrüsengewebe in die Bauchfaszie oder in das Peritoneum verhindert werden kann; wird das eingeheilte Organ aber hinterher exstirpiert, so kommt die Tetanie zum Ausbruche und das Tier geht zugrunde. Derartige Versuche sind seither wiederholt ausgeführt worden; es hat sich jedoch auch herausgestellt, daß nicht nur die Transplantation der Schilddrüse, sondern auch die Verabreichung von Schilddrüsentabletten u. dgl. einen zweifellos günstigen Einfluß auf die postoperative Tetanie ausübt[2]). Man könnte zunächst auf den Gedanken verfallen, daß etwa die kleinen Mengen Parathyreoidealgewebes, die in den Schilddrüsenpräparaten enthalten sind, für diese Heilerfolge verantwortlich zu machen wären; dies ist aber kaum mit den Befunden von *Pineles*[3]) vereinbar, der selbst 200mal größere Mengen von Parathyreoidea, als hier überhaupt in Betracht kommen können, ganz unwirksam fand. Es drängt sich angesichts dieser Heilerfolge die (scheinbar schon erledigte) Frage wieder von neuem auf, ob denn die strenge Gegenüberstellung und Trennung der Funktionen von Schilddrüse und Epithelkörperchen überhaupt haltbar ist.

Vielleicht kommt man über diesen Widerspruch noch am ehesten hinweg, wenn man eine Korrelation zwischen beiden Organsystemen oder eine vikariierende Funktion beider annimmt. »Die angeführten Daten,« sagt *Biedl*[4]), »erstens der günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie, zweitens die sicher fest-

1) A. v. Eiselsberg, Beitr. Phys. Pathol. Festschr. f. Hermann (F. Enke, Stuttgart) 1908, zit. n. Zentralbl. f. Chir. 1909, I, 781. W. Danielson (Chirurg. Klinik Küttner, Breslau), Beitr. z. klin. Chir. **66**, 85 (1910).

2) **Literatur:** vgl. R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 306 (1910).

3) Pineles, l. c.

4) A. Biedl, Innere Sekretion 1910, S. 53.

gestellte Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Exstirpation der Schilddrüse und drittens die von manchen Autoren konstatierte Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen können als ausreichende Beweise für den funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen betrachtet werden. Sie geben allerdings keine klare und eindeutige Antwort auf die Frage, auf welche Art und Weise dieser Zusammenhang zustande kommt. Wie weit wir von einem klaren Erfassen eines derartigen Zusammenhanges noch entfernt sind, wird Ihnen vielleicht am deutlichsten werden, wenn ich Sie daran erinnere, daß wir unter jenen Faktoren, welche die postoperative Tetanie günstig beeinflussen, die Exstirpation der Schilddrüse genannt haben. Wie sollen wir es verstehen, daß Ausschaltung und Zufuhr desselben wirksamen Prinzipes im gleichen Sinne wirken? Ich glaube, an derartigen Widersprüchen wird vorläufig auch die subtilste Hypothesenbaukunst zuschanden, und man wird eben ruhig abwarten müssen, bis geduldige und objektive Naturbeobachtung auch dieses dunkle Gebiet erhellt.

Nebenbei bemerkt, liegt der Gedanke nahe, daß auch die gelegentlich beobachtete günstige Wirkung der Jodmedikation bei Tetanie mit einer Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion unmittelbar zusammenhängt. Ich möchte bei dieser Gelegenheit auf Beobachtungen von *Coronedi*[1]) über den schützenden Einfluß der Halogenfette den Folgen der Parathyreoidektomie gegenüber hinweisen.

Andere Tetanieformen.

Eine Gefahr, daß das Thema der Epithelkörper allzufrüh vom Repertoire der physiologischen Forschung abgesetzt werde, besteht auf keinen Fall. Dafür sorgt schon das außerordentlich große Interesse der Kliniker an den unabhängig von operativen Eingriffen beim Menschen vorkommenden Tetanieformen, also vor allem einerseits an der Kindertetanie, andererseits aber an jenem verwandten Symptomenkomplexe, welcher im Anschlusse an verschiedene Ernährungsstörungen, Intoxikationen und Infektionen, beim weiblichen Geschlechte vor allem im

1) G. Coronedi, Studien über die Physiologie der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen. Sassari 1907; Jahresber. f. Tierchemie **37**, 508 (1907).

Zusammenhange mit Alterationen des Sexualapparates zur Entwicklung kommen kann. Ich muß es mir versagen, auf dieses Thema näher einzugehen und möchte nur in aller Kürze daran erinnern, daß ausgezeichnete Kenner dieses Gebietes, wie *Chvostek*[1]), *v. Frankl-Hochwart*[2]) und *Pineles*[3]) alle diese Affektionen mit einer Insuffizienz der Epithelkörper in Zusammenhang bringen, und daß der Erstgenannte den Symptomenkomplex der Myasthenia gravis in diametralen Gegensatz zur Tetanie stellt, indem er ihn auf eine Überfunktion der Epithelkörper bezieht.

Epithelkörperblutungen.

Die Lehre, daß eine Unterfunktion der Epithelkörper zu tetanischen Zuständen führt, hat durch eine Reihe von Untersuchungen aus dem Wiener pathologischen Institute und aus der Klinik *Escherichs* eine wichtige Stütze erhalten, insofern sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungen im Gewebe der Epithelkörperchen und der Kindertetanie zu ergeben schien, in dem Sinne etwa, daß die Schädigung der Epithelkörper zunächst nur einen latenten Zustand der galvanischen Übererregbarkeit herbeiführen kann, und daß es dann gelegentlich (unter Einwirkung einer spezifischen Schädlichkeit, einer Infektionskrankheit u. dgl.) zum Ausbruche der Tetanie kommt[4]). Diese Auffassung ist nicht ohne Widerspruch geblieben; insbesondere hat man darauf hingewiesen, daß sich bei der Sektion die verschiedensten Veränderungen im Bereiche der Epithelkörper unabhängig von der Tetanie finden können[5]). Die Frage kann daher vorderhand noch nicht für abgeschlossen gelten.

---

1) F. Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. **1905**, 969; **1907**, 487, 625, 787; **1908**, 37 und Deutsche med. Wochenschr. **1909**, 825, 873.

2) L. v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie der Erwachsenen. 2. Aufl. (Alfred Hölder) 1907.

3) F. Pineles, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 491 (1906), Jahresber. f. Kinderheilk. **66**, 665 (1907) und Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 643.

4) J. Erdheim, Zeitschr. f. Heilk. (Abt. f. pathol. Anat.) **25** (1904) und Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **16**, 1906. J. Yanase (Kinderklinik und pathol. Inst. Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1907**, Nr. 39. Th. Escherich, Die Tetanie der Kinder. Wien. Alfred Hölder, 1909. W. Haberfeldt (Pathol.-anat. Inst. Wien), Virchows Arch. **203**, 282 (1911), vgl. dort die **Literatur.**

5) Thiemich, Monatsschr. f. Kinderheilk. **5**, 165 (1906). D. Forsyth, Quart. Journ. of Med. **1**, 2 (1908). P. Großer und R. Betke

Beziehungen d. Tetanie zum Kalkstoffwechsel.

Eine andere Frage, die im Laufe der letzten Jahre viel Staub aufgewirbeit hat, ist die nach den Beziehungen der Tetanie zum Kalkstoffwechsel. *Erdheim* hat im Institute *Weichselbaums* bei der Rattentetanie sehr interessante Störungen der Dentinverkalkung angetroffen, die zu Anomalien der Zähne, Frakturen derselben u. dgl. führen können[1]); auch Störungen des Knochenwachstums[2]) sind gelegentlich bei parathyreopriven Tieren beobachtet worden (wobei die Weichteile kalkreicher, die Knochen kalkärmer werden und die Kallusbildung nach Frakturen verzögert erscheint), ebenso wie auch andere lokale Ernährungsstörungen beobachtet worden sind, die z. B. am Auge zu einer Linsentrübung[4]) führen können. Nun hat man aber (im Anschluß an Beobachtungen von *Jacques Loeb* über die Herabsetzung der neuromuskulären Erregbarkeit durch Kalksalze) die Kindertetanie auf eine Kalkverarmung des Organismus bzw. der nervösen Zentren zurückführen wollen. Bei zahlreichen mühevollen Stoffwechseluntersuchungen und Organanalysen ist hier, soweit ich sehe, außer einer großen Zahl von Publikationen wenig Positives herausgekommen. Wenn der eine Autor behauptet, die Kindertetanie sei durch eine Kalkverarmung des Organismus bedingt[5]) der andere sie dagegen auf Kalkvergiftung zurückführt[6]), so wird man es dem objektiven Beobachter wohl nicht ernstlich ver-

(Frankfurt), Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**, 458 (1911). F. Schiffer, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**, 601 (1911). G. Jörgensen (Kopenhagen), Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**, Nr. 3 (1911). P. Auerbach (Magdeburg), Jahrb. f. Kinderheilk. **73**, Ergänzungsh. 193 (1911).

1) J. Erdheim, l. c. und Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **7**, 237, 295 (1911), vgl. auch Pfeiffer und Meyer, l. c., Iselin, l. c.

2) J. Erdheim, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **7**, 176 (1911), vgl. dort die **Literatur.**

3) Iselin, Zeitschr. f. Chir. **93**, 494 (1908). J. S. Leopold und A. v. Reuß, Wiener klin. Wochenschr. 1908, 1243.

4) J. Erdheim, l. c. F. Pineles, Wiener klin. Wochenschr. **1906**, 691. O. Purtscher, Zentralbl. f. Augenheilk. **1909**, 97. R. Possek, (Klinik Dimmer und Inst. Kratter, Graz), Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **45**, Beilageheft 1907.

5) R. Quest, Monatsschr. f. Kinderheilk. **61** (1905).

6) Stöltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. **63**, 661 (1906), Wiener klin. Wochenschr. **1906**, 830 und Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **25**, Ergänzungsheft 324 (1909).

übeln können, wenn er vermutet, daß weder das eine noch das andere das ausschlaggebende Moment sei. Meiner Meinung nach findet die Mehrzahl der hierher gehörigen Beobachtungen[1]) in der sedativen Wirkung der Calciumsalze eine ausreichende Erklärung.

Wenn z. B. diese letzteren imstande sind, die durch Physostigmin hervorgerufenen fibrillären Muskelzuckungen durch Wirkung auf die Nervenendapparate prompt zu unterdrücken[2]), sehe ich nicht ein, warum sie nicht auch bei der parathyreopriven Tetanie ihre Wirkung entfalten sollten. Daß allerdings eine künstliche Kalkverarmung, wie sie z. B. durch Salzsäure- und Oxalsäurevergiftung hervorgerufen werden kann, mit einer gesteigerten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems einhergeht (eine solche äußert sich in einer erhöhten Empfindlichkeit dem Adrenalin gegenüber, in einem positiven Ausfalle der *Löwischen* Pupillenreaktion u. dgl.), ergibt sich aus Untersuchungen, die *R. Chiari* und *A. Fröhlich* kürzlich im Laboratorium *H. H. Meyers* ausgeführt haben[3]). Damit ist aber die Pathogenese der Kindertetanie noch nicht klargestellt.

1) W. G. Mac Callum and C. Vögtlin, Journ. of experim. Med. **11**, 118 (1909). Frouin, Compt. Rend. **148**, 1622 (1909). Parhon, Dumitresco et Nissipesco, C. R. Soc. de Biol. **66**, 792 (1909). W. S. Berkeley and S. P. Beebe, Journ. of med. Research., **20**, 149 (1909). M. Arthus et R. Schafermann, Journ. de Physiol. **1910**, 177. J. Rosenstern, Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 154 (1910). J. V. Cooke, Journ. of experim. Med. **12**, 45 (1910); Americ. Journ. Med. Soc. **140**, 404 (1910). V. Pexa, Arch. f. Kinderheilk. **54**, 1 (1910). F. Aschenheim, Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**, 366 (1910). R. Neurath (Wien), Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**, H. 1 (1910). C. Vögtlin und W. G. Mac Callum, Journ. of Pharmacology and exper. Ther. **2**, 421 (Mai 1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, Nr. 246.

2) O. Loewi, zit. n. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakologie 1910, S. 132.

3) R. Chiari und A. Fröhlich (Pharm. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **64**, 214 (1911).

XXI. Vorlesung.

Die Hypophyse.

Hypophyse.

Nachdem in den letzten Vorlesungen von den Nebennieren, der Schilddrüse und den Epithelkörperchen die Rede war, ergibt es sich wohl ganz von selbst, daß sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr der Hypophyse als einem weiteren Gliede in der Reihe der Organe mit »innerer Sekretion« zuwendet. Daß ich beim Gebrauche dieses Ausdruckes mich mehr von einer »Mode« oder besser ausgedrückt, von einer wissenschaftlichen Massensuggestion, als von den Resultaten physiologischer Erwägungen leiten lasse, habe ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit offen eingestanden. Versuchen wir es denn also, uns den gegenwärtigen Stand der Hypophysenfrage in möglichst unvoreingenommener Weise zu vergegenwärtigen. Ob uns dies wirklich gelingen wird, ist nun freilich eine andere Frage, deren Beantwortung wir Leuten werden überlassen müssen, die erst einmal auf der Erkenntnisleiter um einige Sprossen höher geklettert sind als wir selbst und daher über allerhand Gestrüppe, das uns heute noch die Aussicht verlegt, frei hinwegzublicken vermögen. Wir müssen uns eben hier, wie so oft, mit dem alten Sprüchlein trösten: »Ultra posse nemo tenetur.«

Wie Sie wissen, vermag man am Durchschnitte durch die Hypophyse ohne weiteres zwei Teile zu unterscheiden: den vorderen drüsigen oder epithelialen Lappen und den hinteren infundibularen Anteil, der vorwiegend aus Neurogliaelementen besteht, nichts anderes als ein Divertikel der dritten Hirnkammer ist und mit der Großhirnmasse durch den »Trichter« oder das Infundibulum in Verbindung steht. Der vordere Anteil

besteht aus drüsigen Elementen, deren verschiedene Zellformen (acidophile, basophile und chromophobe Zellen) auf verschiedene Stadien eines Sekretionsprozesses bezogen worden sind. Ob das (gelegentlich in diesem Anteile vorgefundene) Kolloid ein Sekretions- oder Degenerationsprodukt ist, ob und auf welchem Wege dasselbe in die Blutbahn befördert wird, ob jene Autoren recht haben, welche noch einen dritten (zwischen die beiden anderen eingeschobenen) kolloidsezernierenden Anteil der Hypophyse als Pars intermedia unterscheiden[1]), — das alles sind Fragen, deren Beantwortung wir getrost den Histologen überlassen können.

Exstirpation der Hypophyse.

Wenn wir uns über die Lebenswichtigkeit eines Organes ins klare kommen wollen, so werden wir uns zunächst die Frage vorlegen müssen, von welchen Folgen der Ausfall desselben begleitet sei. Die Exstirpation der Hypophyse ist von sehr zahlreichen Experimentatoren ausgeführt worden[2]). Man hat es verstanden, dieses tief im Schädelinneren verborgene, von lebenswichtigen Gebilden dicht umgebene Organ bequem zugänglich zu machen. Entweder man dringt von der Mundhöhle aus durch die Schädelbasis zu demselben vor; oder man wählt den Zugang vom Scheitel her (wie dies *Gley* sowie *Lo Monaco* und *Rynberck* getan haben), indem man die Hemisphären auseinander drängt und das Corpus collosum durchtrennt, oder man schafft sich den Weg vom Schläfenlappen aus. Letztere Methode ist von *Paulesco*[3]), von *Biedl* und *Silbermark*[4]) sowie von *Cushing*[5]) und anderen mit bestem Erfolge geübt worden. Nachdem man in beide Schläfenbeinschuppen ziemlich große Öffnungen

---

1) Vgl. E. A. Schäfer, Funktions of the Pituitary body. Croonian Lecture, Proc. Roy. Soc. **3**, 81 (1909).

2) **Literatur über Exstirpation der Hypophyse:** A. Biedl, Innere Sekretion, 290—295 (1910). J. Morawski (Wiener physiol. Univers.-Institut), Zeitschr. f. Neurol. u. Psychiatr. **7**, 207 (1911).

3) N. C. Paulesco, Journ. de Physiol. **9**, 441 (1907); L'hypophyse du cerveau, Paris 1908.

4) M. Silbermark (Inst. Paltauf), Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 467.

5) H. Cushing (Baltimore), Journ. Amer. Med. Assoc. **53**, 249 (1909). S. J. Crowe, H. Cushing and J. Homans, John Hopkins Hosp. Bull. **21**, 127 (1910).

gemacht hatte, wurde die Dura durchtrennt und der Temporallappen mittels Spatels abgehoben; man sieht dann die Hypophyse wie eine Beere am Stiele hängen und kann die begrenzenden Gebilde (wie die Carotis interna, den Opticus und Oculomotorius) deutlich unterscheiden. Einen weiteren Fortschritt bedeutet der Vorgang meiner Kollegen *Karplus* und *Kreidl*[1]), welche bei Rückenlage des Tieres am hängenden Kopfe operieren, derart, daß, der Schwere folgend, die Hemisphären sich von selbst von der Schädelbasis abheben und die Gebilde an derselben in geradezu überraschend bequemer Weise operativen Eingriffen zugänglich werden.

Zieht man die Resultante aus den zahlreichen, einander vielfach widersprechenden Exstirpationsversuchen, so wird man wohl schließen müssen, daß die Ausschaltung des Hinterlappens, ebenso wie das Herausheben des Organes aus dem Türkensattel belanglos ist, während die Exstirpation des Vorderlappens nach der Meinung vieler Autoren[2]) innerhalb kurzer Zeit unter Erscheinungen der »Cachexia hypophyseopriva« zum Tode führen soll. Gegenteilige Angaben[3]) (wie z. B. die neuen Versuche von *Aschner*[4])) sollen nach *Biedl* auf methodische Mängel zurückzuführen sein. Ganz klargestellt scheint mir die Frage allerdings nicht zu sein. *Morawski*[5]) bezweifelt überhaupt die Möglichkeit einer vollständigen Exstirpation des Hypophysengewebes, da sich solches keineswegs auf das in der Sella turcica gelegene Gebilde zu beschränken braucht.

Paulesco hatte behauptet, daß Tiere die Durchtrennung des Hypophysenstieles nicht zu überleben vermögen. *Morawski* hat nun unter der Leitung von *J. P. Karplus* festgestellt,

1) J. P. Karplus und A. Kreidl, Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 309. Zeitschr. f. biol. Techn. **2**, 14 (1911).

2) Gley, Marinesco, Vassale und Sacchi, Caselli, Pirone, Dalla Vedova.

3) Horsley, Friedmann und Maas, Lo Monako und van Rynberck, Gaglio, Fichera, vgl. Literatur: Morawski, s. u. S. 211.

4) B. Aschner, Wien. klin. Wochenschr. **1909**, 1730 und Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien, September 1910.

5) S. Morawski (Wiener physiol. Univers.-Inst.), Zeitschr. f. Neurol. u. Psychiatr. **7**, 207 (1911).

daß zum mindesten für den Affen die vollständige Durchtrennung des Hypophysenstieles ein Eingriff ist, der sehr gut vertragen wird und der sogar symptomenlos verlaufen kann.

Die Erscheinungen der »Cachexia hypophyseopriva« sind an sich so wenig charakteristisch (es handelt sich um Somnolenz, niedere Temperatur, Dyspnoe u. dgl., allenfalls auch um Krämpfe), daß damit eigentlich an sich wenig anzufangen ist. Weit charakteristischer sind gewisse Erscheinungen, welche in solchen Fällen zur Beobachtung gelangen, wo infolge einer partiellen oder allmählich sich vollziehenden Hypophysenausschaltung Zeit zur Entwicklung chronischer Ausfallserscheinungen gegeben ist: Es handelt sich dabei um eine sehr merkwürdige Kombination von Fettsucht mit einer Hypoplasie des Genitalapparates und mit Wachstumsstörungen, die von *Alfred Fröhlich*[1]) bei einem Hypophysentumor, sodann auch von verschiedenen Experimentatoren[2]) beobachtet worden ist. So fand *Biedl* bei Hunden nach partieller Hypophysenexstirpation neben einer hochgradigen Atrophie des gesamten Genitalapparates eine ganz auffallende Fettanhäufung im Bauchraume. Daran schließt sich eine Beobachtung des Straßburger Chirurgen *Madelung*[3]) über abnorme Fettleibigkeit bei einem neunjährigen Kinde, dem eine Flaubertkugel in die Gegend der Sella turcica eingedrungen war. Der Einwand, diese Erscheinungen seien nicht die Folge einer Ausschaltung der Hypophyse als solcher, sondern einer Läsion benachbarter Hirnpartien, ist natürlich schwer mit voller Sicherheit zu widerlegen, scheint mir jedoch mit Rücksicht auf die Tierversuche nicht sonderlich stichhaltig. Falls die Durchtrennung des Hypophysenstieles bei manchen Tiergattungen wirklich so folgenschwer ist, könnte dies möglicherweise mit der Verletzung von Drüsennerven zusammenhängen[4]). Es ist auch die Meinung

Hypophysäre Fettsucht.

1) A. Fröhlich, Wiener klin. Rundschau **1901**, Nr. 47 u. 48. Vgl. daselbst sowie bei Borchhardt, Ergebn. d. inneren Med. **3**, 323—326 (1909) die ältere **Literatur.**

2) Cushing, Biedl, Aschner, l. c.

3) O. Madelung, Arch. f. klin. Chir. **73**, H. 4 (1904).

4) Vgl. J. Erdheim (Inst. Weichselbaum), Sitzungsber. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **113**, 537 (1904). O. Marburg Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. **17**, 216 (1909).

vertreten worden, daß die »Dystrophia adiposo-genitalis« nicht mit einer Schädigung des Vorderlappens, sondern mit einer solchen des nervösen Hinterlappens zusammenhängt[1]). Auch hat man die Störung des Fettstoffwechsels als Folge einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels (s. u.) hinstellen wollen. Injektionen von Hinterlappenextrakt vermag bei Tieren die Toleranzgrenze für Zucker zu erniedrigen und Glykosurie zu erzeugen. Umgekehrt soll eine Insuffizienz des Hinterlappens mit einer erhöhten Toleranz für Zucker einhergehen und die erschwerte Zuckerverbrennung zu allgemeiner Fettsucht führen[2]).

Die Behauptung, daß es gelungen sei, durch Vorbehandlung von Tieren mit Hypophysengewebe ein hypophyseotoxisches Serum zu erzeugen und durch dasselbe bei anderen Tieren eine Cachexia hypophyseopriva hervorzurufen[3]), bedarf dringend einer Nachprüfung.

Der Auffassung der Dystrophia adiposo-genitalis als der Folge einer Minderfunktion der Hypophyse widerspricht anscheinend der Umstand, daß *v. Eiselsberg*[4]) einige Fälle dieser Erkrankung, die durch einen Hypophysentumor bedingt waren, durch Exstirpation des letzteren günstig beeinflußt hat. *Biedl*[5]) erklärt dies allerdings in der Weise, daß die Hypophyse nach Entfernung des Tumors ihre normale Funktion wieder aufgenommen haben könnte, und daß übrigens die Besserung sich im wesentlichen auf das Allgemeinbefinden und die Tumorsymptome, nicht aber auf die Fettsucht und die Veränderungen im Bereiche des Genitalapparates bezogen hätte. Der Sachverhalt ist aber durchaus kein klarer.

Akromegalie u. Gigantismus.

Wenn wir dennoch im ganzen geneigt sind, eine Kombination von Fettsucht und Hypoplasie der Keimdrüsen als Folgeerscheinung einer Minderfunktion der Hypophyse anzusehen, gelangt man neuerdings mehr und mehr dahin, den merkwürdigen Sym-

1) B. Fischer (Senkenbergsches Inst.), Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **5**, 351 (1910).

2) Goetsch, Cushing and Jacobson, Johns Hopkins Hosp. Bull. **22**, 165 (1911).

3) Masay, L'Hypophyse. Bruxelles. Ch. Bulens. 1908.

4) A. v. Eiselsberg und L. v. Frankl-Hochwart, Neurolog. Zentralbl. **1907**, Nr. 21 und Wiener klin. Wochenschr. **1908**, 1115.

ptomenkomplex der Akromegalie und des Gigantismus mit einer Überfunktion der Hypophyse in Zusammenhang zu bringen, und zwar scheint eine pathologisch vermehrte Aktivität des drüsigen Anteiles, wenn sie in der Jugend eintritt, als ein Prozeß übermäßigen Wachstums in Erscheinung zu treten, wenn sie sich dagegen in späterem Alter einstellt, zur Akromegalie zu führen[1]).

Das von *P. Marie* beschriebene Bild der Akromegalie erscheint bekanntlich durch auffällige Wachstumsstörungen gekennzeichnet, die insbesondere das Gesicht und die Extremitäten in charakteristischer Weise verunstalten. Dabei erscheinen Kiefer und Jochbögen vorspringend, die Nasenflügel, Augenlider und Augenbrauen, das ganze Gesicht, sowie die Hände und Füße plump vergrößert. Dazu können sich Störungen der Sexualtätigkeit sowie Allgemeinerscheinungen eines Hirntumors gesellen.

Die Störungen des Stoffwechsels bei Akromegalie sind im ganzen wenig charakteristisch[2]). Am auffallendsten ist der Umstand, daß etwa 40 Prozent aller Akromegaliefälle mit Diabetes vergesellschaftet sind, und daß es andererseits nach *Borchhardt*[3]) durch Injektion von Hypophysensaft bei Kaninchen (nicht aber bei Hunden) regelmäßig gelingt, eine Glukosurie hervorzurufen, die etwa einen Tag andauert. Der naheliegende Einwand, der bei Akromegalie so häufig auftretende Hypophysentumor drücke auf ein »Zuckerzentrum« im Gehirn und versetze dasselbe in einen Zustand dauernder Reizung, wird hinfällig, wenn man sich vergegenwärtigt, daß bei anderen Hypophysentumoren, die nicht mit Akromegalie einhergehen, der Diabetes nicht vorkommt.

1) **Literatur:** M. Sternberg, Die Akromegalie. Nothnagels Handb. 1897. L. Borchhardt, Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. Ergebn. d. inneren Med. **3**, 288 (1909). R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 340—343 (1910). E. Münzer (Sammelreferat), Berliner klin. Wochenschr. **47**, 342, 392 (1910). Cushing, l. c. E. A. Schäfer, l. c. A. Biedl, Innere Sekretion, 303—315 (1910).

2) **Literatur:** A. Magnus-Levy, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 350—352 (1907).

3) L. Borchhardt, Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 332 (1908) und Deutsche med. Wochenschr. **34**, 946 (1908).

Als Fazit ausgedehnter Diskussionen über die Frage der pathologischen Veränderungen der Hypophyse bei Akromegalie scheint sich eine Bestätigung des von *M. Sternberg* energisch verfochtenen Satzes zu ergeben, daß bei dieser Erkrankung die Hypophyse (und zwar hauptsächlich der vordere Teil derselben) konstant der Sitz krankhafter Veränderungen ist. Es soll bisher tatsächlich kein Fall von Akromegalie zur Sektion gelangt sein, bei dem nicht wenigstens bei genauer histologischer Untersuchung Veränderungen der Hypophyse festgestellt worden wären[1]), und zwar deutet das vorliegende anatomische Material auf eine Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Drüse hin.

Operative Behandlung der Akromegalie.

Die letzten Zweifel hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Akromegalie und Hypophysenerkrankung (und solche werden immer wieder von neuem geäußert)[2]) müssen meines Erachtens durch die schlagenden Erfolge der operativen Behandlung der ersteren beseitigt werden. Auf dem Chirurgenkongresse des Jahres 1908 hat *Julius Hochenegg*[3]) über die Entfernung des Hypophysentumors bei einer Akromegalen berichtet. Bereits zehn Tage nach der Operation waren nicht nur die Hirndrucksymptome gebessert, sondern auch die akromegalen Erscheinungen im Rückgange. Die Zähne rückten aneinander, die Hände wurden kleiner und als der Patientin bei ihrer Entlassung ihre Schuhe zurückgestellt wurden, waren sie ihr so groß geworden, daß sie sich weigerte, dieselben als die ihrigen anzuerkennen und schließlich drei Paar Strümpfe übereinander anziehen mußte.

Ein zweiter Fall ähnlicher Art ist aus der *Hocheneggschen* Klinik kürzlich von *Alfred Exner*[4]) publiziert worden.

Interessanterweise hat *Alfred Exner*[5]) nach Implantation

1) L. Borchhardt, Ergebn. d. inneren Med. **3**, 314 (1909). A. Biedl, Innere Sekretion, 305 (1910).

2) Vgl. das Referat von E. Münzer, l. c.

3) J. Hochenegg, 37. Kongr. d. Ges. f. Chir. 80 (**1908**) und Wiener klin. Wochenschr. **1909**, 323. Stumme (Klinik Hochenegg), Arch. f. klin. Chir. **87**, 437 (1908).

4) A. Exner, Wiener klin. Wochenschr. 15. Januar 1909 und Münchener med. Wochenschr. **1909**, 2030.

5) A. Exner, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 387 (1910).

Einfluß von Hypophysenpräparaten auf das Knochenwachstum.

von Hypophysen bei Ratten ein gesteigertes Wachstum der Tiere beobachtet, während ein italienischer Autor[1]) nach lange fortgesetzter Einführung von Hypophysenauszügen in den tierischen Organismus nur eine Verstärkung der knochenbildenden Funktion des Periostes, die Knochenverdickungen veranlaßte, wahrnahm.

Im Anschlusse daran möchte ich erwähnen, daß *Arthur Schiff*[2]) aus einer vermehrten Phosphorausscheidung nach Verfütterung von Hypophysensubstanz (bei geringer Beeinflussung der Stickstoffausscheidung) auf eine spezifische Einwirkung derselben auf den Stoffwechsel der Knochensubstanz geschlossen hat. Auch ist es im Zusammenhange damit sehr beachtenswert, daß *Bab*[3]) auf der Klinik *Wertheim* in Wien bei einigen Fällen von Osteomalacie durch Hypophysinbehandlung namhafte Besserung erzielt hat. Es ist daher durchaus berechtigt, wenn *Biedl*[4]) Versuche mit der gleichen Behandlung bei Rhachitis sowie zur Konsolidierung des Callus bei Frakturen vorschlägt.

Beziehungen der Hypophyse zu der Schilddrüse u. zu den Keimdrüsen.

Es ist wohl schwerlich auf irgendeinem Gebiete der Physiologie so viel durch voreilige Behauptungen gesündigt worden, wie auf demjenigen der Korrelation von Organen mit innerer Sekretion. Man kann getrost behaupten, daß es keine der theoretisch möglichen Kombinationen zweier Organfunktionen gibt, welche nicht (sei es im Sinne einer gegenseitigen »Förderung« oder »Hemmung« der Organe untereinander) zur Basis einer mit experimentellen Daten gestützten und mit großer Gelehrsamkeit verfochtenen Theorie gemacht worden wäre[5]). Man kann es daher niemandem ernstlich verdenken, wenn er von dergleichen »Korrelationen« schließlich überhaupt nichts mehr zu hören wünscht. Daß man aber auch in letzterer Hinsicht zu weit

---

1) U. Cerletti, Rendic. Accad. Lincei **17**, 553 und Arch. ital. de biol. **47**, 122 (1907), zit. n. Zentralbl. f. Physiol. **22**, 809 (1908).

2) A. Schiff, Zeitschr. f. klin. Med. **32**, Suppl. (1897), vgl. auch V. H. Thompson and H. M. Johnston, Journ. of Physiol. **33**, 189 (1905).

3) H. Bab, Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 997.

4) A. Biedl, Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 998.

5) **Literatur über Korrelation der Organe mit innerer Sekretion:** R. G. Hoskins, Amer. Journ. of the Med. Sciences (März/April 1911).

gehen kann, beweisen einige in bezug auf die Hypophyse vorliegende Tatsachen, denen gegenüber auch ein ernster Naturforscher seine Augen nicht wird verschließen dürfen. An einer Korrelation zwischen Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüsen scheint nämlich, wenn ich die Dinge richtig übersehe, wirklich »etwas daran zu sein«.

Was zunächst die Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse betrifft, ist die Angabe von *Rogowitsch*, derzufolge Schilddrüsenausschaltung eine Vergrößerung der Hypophyse zur Folge habe, von zahlreichen Untersuchern bestätigt worden. Auch beim Myxödem und Kretinismus, welche Zustände ja zweifellos mit einer Minderfunktion der Schilddrüse zusammenhängen, ist der Befund einer Hypophysenvergrößerung häufig, wenn auch keineswegs immer erhoben worden[1]). Andererseits hat man nach Hypophysektomie bei Tieren[2]) und Menschen[3]) eine auffällige Vergrößerung der Schilddrüse bemerkt[4]). Es läge daher nahe, an eine ergänzende Tätigkeit beider Organe zu denken. Die Hypophyse jedoch in bezug auf ihren epithelialen Anteil als einen »versprengten Schilddrüsenkörper« hinstellen zu wollen, hat man aber meines Erachtens keine Veranlassung. Wie sollte man da z. B. die (für den Affen allerdings sicherlich nicht gültige) Beobachtung verstehen, daß eine Durchtrennung des Hypophysenstieles unter Umständen genügen kann, um den Tod herbeizuführen? Die Behauptung, daß die Hypophysensubstanz regelmäßig jodhaltig sei, ist durchaus unbewiesen[5]).

Weitere Beobachtungen betreffen die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. Es scheint, daß sowohl die angebliche Minderfunktion der Hypophyse, welche zur Fettsucht führt, als auch die Überfunktion, welche eine Akromegalie zur Folge hat, meist mit Störungen im Bereiche der sexualen Sphäre einhergeht. Andererseits ist durch Beobachtungen von

1) **Literatur:** vgl. L. Borchhardt, Ergebn. d. inneren Med. **3**, 306 (1908).
2) Caselli, zit. n. Borchhardt, l. c.
3) Hochenegg, A. Exner, l. c.
4) Livon und Peyron, (C. R. Soc. de Biol. **70**, 47, Juli 1911) fanden allerdings bei einem Hunde genau das Gegenteil, nämlich eine fast völlige Atrophie der Schilddrüse nach Exstirpation der Hypophyse.
5) H. G. Wells, Journ. of biol. Chem. **7**, 259 (1910).

Fichera[1]) an Ochsen und Kapaunen, durch diejenigen von *Tandler* und *Groß* am Menschen sichergestellt worden, daß die Kastration eine Hypertrophie der Hypophyse zur Folge hat. Die letztgenannten Forscher konnten diese sogar bei lebenden Kastraten an einer Vergrößerung der Sella turcica radioskopisch erkennen. Auffallenderweise bewirkt auch die Schwangerschaft eine Vergrößerung der Hypophyse.

Das sind nun bedeutsame und geheimnisvolle Dinge, deren klare Durchdringung freilich leider noch in weiter Ferne liegt.

Die Hypophyse als regulatorisches Schutzorgan des Gehirns.

E. von Cyon hat seinerzeit eine Theorie aufgestellt, derzufolge die Hypophyse und die Schilddrüse dazu bestimmt sein sollten, das Gehirn vor einer übermäßigen Blutüberfüllung zu schützen. Es sollte dies auf automatischem Wege in der Weise geschehen, daß die Hypophyse durch die mechanische Steigerung des Hirndruckes gereizt wird und diese Reizung auf das Vaguszentrum überträgt. Von diesem aus würden nun Impulse einerseits zum Herzen verlaufen und eine Verlangsamung der Herzschläge bewirken, andererseits könnte durch eine reflektorische Erweiterung der Schilddrüsengefäße der Blutstrom vom Hirne abgelenkt werden. Auch sollte dem spezifischen chemischen Produkte der Hypophyse in hohem Maße das Vermögen zukommen, die Vagi und Depressoren zu reizen (s. u.). Die Nachprüfung der Befunde *Cyons* durch *Biedl* und *Reiner* sowie durch eine Reihe anderer Experimentatoren[2]) hat der Theorie einer mechanischen Funktion der Hypophyse gänzlich den Boden entzogen. Die Annahme, daß die Hypophyse auf chemischem Wege die Zirkulation beeinflußt, ist, wie ich später ausführen werde, vorderhand eine durchaus unbewiesene Hypothese.

Wirkung des Hypophysins auf die Zirkulation.

Die Aufklärung der Funktion dieses rätselhaften Organes schien in greifbare Nähe gerückt, als *Oliver* und *Schäfer*, die Entdecker der blutdrucksteigernden Wirkung des Nebennierenextraktes, die Wahrnehmung machten, daß auch Hypophysen-

---

1) Fichera, Arch. italien. de Biol. **43**, 405 (1905). J. Tandler und F. Grosz, Wiener klin. Wochenschr. **1907**, 277 und Arch. f. Entwicklungsmechanik 1909—1910.

2) **Literatur:** A. Biedl, Innere Sekretion, 301—302 (1910). E. v. Cyon, Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems. Verl. von J. Springer. Berlin 1910.

extrakte den Blutdruck mächtig beeinflussen. Dabei ist aber zu bemerken, daß diese Wirkung nicht etwa dem Extrakte des anscheinend lebenswichtigen drüsigen Vorderlappens, vielmehr dem nervösen Hinterlappen eigentümlich ist. Die Wirkung des Extraktes, der bereits auf fabriksmäßigem Wege dargestellt und unter dem Namen »Hypophysin« oder Pituitrin in den Handel gebracht wird, besteht in erster Linie in einer durch Zusammenziehung peripherer Gefäße bedingten Blutdrucksteigerung von geringerer Intensität, jedoch von weit längerer Dauer, als es die durch Suprarenin bedingte ist. Die Kontraktionswirkung kann auch an überlebenden herausgeschnittenen Gefäßstückchen zur Beobachtung gelangen.

Interessanterweise werden, wie neue Untersuchungen aus dem Institute von *Gottlieb* in Heidelberg gelehrt haben, die Gefäßwände durch geringe Spuren von Hypophysisextrakt für Suprarenin überempfindlich gemacht, derart, daß die gleiche Konzentration von Suprarenin einen viel stärkeren Effekt ausübt als wie früher. Das »Hypophysin« scheint also, ähnlich wie das Sekret der Schilddrüse (s. o. S. 457) eine Sensibilisierung sympathischer Apparate zu bewirken[1]).

Das Hypophysin bewirkt ferner eine Verstärkung der Systole und eine Verlangsamung der Herzschläge, welche anscheinend teilweise auf eine zentrale Erregung herzhemmnder Nerven (s. o.) bezogen werden darf, jedoch auch nach Vagusdurchschneidung, nach Vaguslähmung durch Atropin, sowie am isolierten Frosch- und Säugetierherzen in Erscheinung tritt[2]). (Eine neben dem Hypophysin in den Extrakten enthaltene, den Blutdruck herabsetzende, in Alkohol und Äther lösliche Substanz dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Cholin oder einem Derivate desselben identisch sein.)

1) R. Gottlieb (Heidelberg, Mitteil. auf der 83. Vers. d. Naturf. u. Ärzte, Karlsruhe, 26. Sept. 1911.

2) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. **18**, 277 (1895). Howell, Journ. of experim. Med. **3**, 2 (1898). Cyon, Pflügers Arch. **71**, 431 (1898); **72**, 635 (1898); **73**, 42, 339, 483 (1898); **81**, 267 (1900); **87**, 565 (1901). Schäfer und Vincent, Journ. of Physiol. **24**, XIX (1899); **25**, 87 (1899). Claghorn, Amer. Journ. of Physiol. **2**, 1899. Herring, Journ. of Physiol. **31**, 429 (1904). Salvioli und Carraro, Arch. ital. de Biol. **49**, 1 (1908). De Bonis und Susanna, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 169 (1909).

Wirkung des Hypophysins auf Blase, Uterus, Darm.

Die weitere Analyse der Hypophysinwirkung an muskulären Organen ergab, daß dieselbe sowohl das sympathische als auch das autonome System betreffen kann. So beobachteten *Lothar v. Frankl-Hochwart* und *Alfred Fröhlich*[1]) nach intravenöser Injektion kleiner Hypophysinmengen eine Steigerung der Erregbarkeit der dem autonomen System angehörigen Blasennerven (Nervi pelvici), während die Erregbarkeit der sympathischen Blasennerven (Nervi hypogastrici) nicht geändert erschien. Beim graviden oder laktierenden Kaninchen gerät der Uterus durch Hypophysin in mächtige, mitunter langanhaltende Kontraktionen, während die sympathischen Uterusnerven wesentlich erregbarer erscheinen. (Beim Suprarenin, welches ein noch mächtigeres Erregungsmittel für den Uterus ist, wird eine derartige Erregbarkeitssteigerung nicht beobachtet.) *G. Bayer* und *Peter*[2]) wiederum bemerkten bei Einwirkung des Hypophysins auf den überlebenden Kaninchendarm stets den Eintritt einer sich durch Hemmung kundgebenden Sympathicusreizung, deren Effekt aber meist durch eine erregende Wirkung auf die autonomen Apparate (Auerbachschen Plexus und postganglionäre Fasern) verschleiert wurde. Das Hypophysin wirkt auf die Pupille des enukleierten Froschauges. *Dale*[3]) schreibt dem Hypophysin eine von der Innervation unabhängige direkte Reizwirkung auf die glatte Muskulatur zu.

Therapeutische Anwendung d. Hypophysins.

Daß ein Mittel, welches so mächtige Wirkungen ausübt, in therapeutischer Hinsicht nicht ungenützt bleiben konnte, liegt auf der Hand, umsomehr, als sich die Hypophysinwirkung von derjenigen des Suprarenins durch die viel längere Dauer derselben vorteilhaft unterscheidet. Auch liegen bereits einige Angaben darüber vor, daß das Hypophysin bei Kollapszuständen durch seine blutdrucksteigernde Wirkung geradezu lebensrettend wirken kann; daß es als wehenerregendes Mittel brauchbar ist und in der Austreibungsperiode geradezu einen Wehensturm hervor-

---

1) L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich (Pharmakol. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. **63**, 347 (1910).

2) G. Bayer und L. Peter (Inst. f. experim. Pathol. Innsbruck), Arch. f. exper. Pathol. **64**, 204 (1911).

3) H. H. Dale, Biochemical Journ. **4**, 427 (1909).

zurufen vermag; daß es endlich in Fällen von intestinaler Parese die Peristaltik auszulösen imstande ist[1]).

Die vorliegenden Erfahrungen sind noch zu wenig zahlreich, um ein abschließendes Urteil zu gestatten, doch habe ich den Eindruck, daß es sich hier um eine wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes handelt. Alle Chirurgen kennen und fürchten jene unerklärlichen Darmlähmungen, welche so oft die Erfolge der »glücklichsten« Bauchoperationen hinterher zunichte machen. Als welche Wohltat würden sie es wohl empfinden, wenn ein der Natur abgelauschtes Geheimnis ihnen die Macht in die Hand gäbe, die gegen alle Reize unempfindlich gewordenen nervösen Apparate des Darmes zu neuer Tätigkeit anzupeitschen! Ich fürchte fast, der Erfolg wäre zu schön, um wahr zu sein.

Auch als gynäkologisches Blutstillungsmittel scheint das Hypophysin recht brauchbar zu sein und eine Zukunft zu haben. *Foges, Hofstätter*[2]) und *Bab*[3]) erzielten auf der *Wertheimschen* Klinik in Wien bei Blutungen nach Endometritis, entzündlichen Adnexerkrankungen, Myomen und Ovarialcysten überraschende Erfolge.

Diuretische Wirkung des Hypophysins.

Eine sowohl in physiologischer als auch in therapeutischer Hinsicht recht interessante Seite des Hypophysenproblems ist die diuretische Wirkung der Extrakte, welche zuerst von *Magnus* und *Schäfer*[4]) beobachtet worden ist. *Asher* bezeichnet den Hypophysenextrakt als das wirksamste aller Diuretica, insofern seine Wirkung selbst dann noch zur Geltung kommt, wenn infolge sehr niedrigen Blutdruckes alle anderen Diuretica bereits versagen. Die Diurese geht mit einer Erweiterung der Nierengefäße einher. Das Hypophysin verhält sich nach *Pal*[5]) in bezug auf die letzteren umgekehrt wie das Suprarenin, welches die Coronararterien erweitert, die Nierengefäße ebenso wie andere

1) J. Hofbauer, Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 4. Blair Bell, Brit. med. Journ. **1909**, 1609.

2) A. Foges und R. Hofstätter, Zentralbl. f. Gynäkol. **1910**, 1500.

3) H. Bab (Klinik Wertheim, Wien), Münchener med. Wochenschr. **1911**, Nr. 29, vgl. auch: B. Hofstätter, Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 998. R. Stern (Breslau), Berliner klin. Wochenschr. **1911**, Nr. 32, 1459.

4) Magnus und Schäfer, Journ. of Physiol. **27**, IX (1901/02).

5) J. Pal, Wiener med. Wochenschr. **1909**, 138.

Gefäße dagegen zur Kontraktion bringt; das Hypophysin dagegen erweitert die Nierengefäße und verengert die Coronararterien[1]). Auch eine Steigerung der Milchsekretion ist im Anschlusse an eine intravenöse Injektion von Hypophysin beobachtet worden[2]).

Natur u. phys. Bedeutung der wirksamen Substanz.

Über die Natur der wirksamen Substanz ist wenig bekannt; man weiß, daß dieselbe thermostabil, dialysierbar, in Wasser löslich, in Alkohol und Äther dagegen unlöslich ist. *Aldrich* will aus dem nach Uranylacetatfällung von Hypophysenextrakten erhaltenen Filtrate ein wirksames Pikrat und aus diesem ein wirksames Sulfat erhalten haben; doch ist weiteres darüber nicht bekannt geworden[3]).

Man hat vielfach, angesichts der physiologischen Wirksamkeit des blutdrucksteigernden Bestandteiles, dasselbe ohne weiteres als das »innere Sekret« der Hypophyse bezeichnet und komplizierte Theorien über die Bedeutung desselben für die Regelung des Blutdruckes und des Kohlehydratstoffwechsels aufgebaut. Es muß demgegenüber betont werden, daß alles dieses nichts weiter als gänzlich unbewiesene Hypothesen sind. Ich muß hier wiederum den selbstverständlichen Satz wiederholen, daß aus dem Umstande, daß ein Organextrakt irgend eine auffallende Wirkung besitzt, noch lange nicht hervorgeht, daß der betreffende Bestandteil durch innere Sekretion in die Blutbahn übergeht und darin wichtige physiologische Funktionen ausübt. An der Lebenswichtigkeit des »Hypophysins« zu zweifeln, sind wir vorderhand um so mehr berechtigt, als dasselbe ja nicht aus dem drüsigen Vorderlappen, sondern aus dem nervösen Anteile der Hypophyse gewonnen wird, dessen Ausschaltung physiologisch anscheinend ziemlich belanglos ist. Auch die neuerdings mehrfach diskutierte Annahme, das Hypophysin stamme weder aus dem glandulären Teile der Hypophyse noch aus der Neurohypophyse, sondern aus

1) Vgl. Hougthon and Merril, Journ. Amer. Med. Assoc. **1908**, 1849. W. D. Halliburton, J. P. Candler and A. W. Sikes, Quart. Journ. of experim. Physiol. **2**, 229 (1909). J. Ott, Internal Secretions. E. D. Vogel, Easton p. 52—56 (1910).

2) J. Ott and J. C. Scott, Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med. **8**, 48 (1910).

3) Aldrich, Amer. Journ. of Physiol. **21**, Proceedings XXIII. (1908).

einer intermediären, zwischen beiden Lappen gelegenen Zellschicht, schafft die sich hier ergebenden Bedenken nicht aus der Welt. — Ich bin ferne davon, den heuristischen Wert von Hypothesen im allgemeinen zu bezweifeln und weiß sehr wohl, daß oftmals die Ahnung der Wahrheit der Erkenntnis derselben um weite Strecken voraneilen muß; aber: — est modus in rebus!

Die Zirbeldrüse.

Anhangsweise möchte ich einige Worte über ein Organ hinzufügen, welches in neuester Zeit vielfach den Drüsen mit innerer Sekretion zugerechnet worden ist: ich meine die Zirbeldrüse[2]) (Glandula pinealis). Dieses kleine, frei über der Decke des Mittelhirnes zwischen dem vorderen Vierhügelpaare schwebende Organ verdankt es wohl in erster Linie seiner auffallenden morphologischen Gestaltung, daß demselben von alters her eine besondere Wichtigkeit zugemutet worden ist und daß manche Philosophen, ja sogar der große *Descartes*, ihm die Ehre erwiesen haben, den Sitz der Seele in dasselbe zu verlegen. Die Zirbeldrüse, deren Histologie in neuerer Zeit wiederholt, insbesondere durch *O. Marburg*, genau studiert worden ist, besteht aus einer Anhäufung von unregelmäßigen, durch Bindegewebszüge getrennten Zellnestern, und zwar wird den Zellen der Charakter von Drüsenzellen zugeschrieben. *v. Cyon*[3]) beobachtete bei Reizung der freigelegten Zirbeldrüse eine durch eingelagerte Muskelfasern bedingte Zusammenziehung des Organes. Die Annahme dieses Autors, daß die Verschiebung der Zirbeldrüse die Strömung der Cerebrospinalflüssigkeit im dritten Ventrikel beherrscht und daß diesem Organe, mit der Hypophyse und der Schilddrüse zusammen, eine Regulierung des Hirndruckes obliegt, ist durchaus hypothetischer Natur. Die Vorstellung, daß der Zirbeldrüse ein regulierender Einfluß auf gewisse Wachstums- und Stoffwechselvorgänge zukomme, basiert auf einer Reihe von pathologischen Beobachtungen über isolierte Zerstörung dieses Organes durch Geschwülste. In einer Anzahl solcher Fälle wurde eine abnorme Fettentwicklung vorgefunden, daher man der (vorhin erör-

1) Vgl. E. A. Schäfer, Die Funktionen des Gehirnanhanges. Berlin 1911.

2) **Literatur:** O. Marburg, Arb. a. d. neurol. Inst. in Wien 1909, XVII. A. Biedl, Innere Sekretion, 321—325 (1910).

3) E. v. Cyon, Pflügers Arch. 98, 327 (1903).

terten) hypophysären Fettsucht eine pineale Adiposität an die Seite gestellt hat. Recht merkwürdig sind Beobachtungen, denen zufolge eine Zirbeldrüsengeschwulst bei jugendlichen Individuen mit Symptomen einer ungewöhnlichen körperlichen und geistigen Frühreife[1]) einhergehen kann. Die ersteren betreffen das Längenwachstum, den Haarwuchs und eine prämature Geschlechtsentwicklung usw. Es macht also wirklich den Eindruck, als ob irgend ein Geheimnis sich in diesem kleinen Organe verbergen würde, auch nachdem wir die Hoffnung endgültig aufgegeben haben, durch noch so eifriges Suchen in der Tiefe desselben die Seele dingfest machen zu können. Von *Biedl*[2]) ausgeführte Exstirpationsversuche ergaben, daß die Ausschaltung der Zirbeldrüse für ausgewachsene Tiere ohne Bedeutung ist; er stellt jedoch noch weitere Versuche an wachsenden Individuen in Aussicht. Bei intravenöser Injektion von Zirbeldrüsenextrakten haben *Dixon* und *Halliburton*[3]) jede charakteristische Wirkung auf die Zirkulation, Atmung, Darmbewegung und Harnsekretion vermißt.

1) L. v. Frankl-Hochwart, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **37**, 455 (1909), vgl. dort die **Literatur.**

2) l. c. S. 325.

3) W. Dixon und W. D. Halliburton, Quart. Journ. of experim. Physiol. **2**, 283 (1909).

XXII. Vorlesung.

Milz, Thymus und Knochenmark.

Milz.

Ich möchte diese Vorlesung dazu benutzen, um Ihnen darüber zu berichten, wie sich die Biochemie heute zu der physiologischen Rolle und Bedeutung jener Organe stellt, die meist unter dem Sammelbegriffe der »lymphoiden Organe« zusammengefaßt werden. Ich bitte Sie, sich lieber keine Gedanken darüber machen zu wollen, welche logische Zusammenhänge uns gerade von der Hypophyse zu diesen Organen hinüberleiten; denn ich muß befürchten, eine eingehendere Analyse würde nur das eine Gemeinsame ergeben, daß wir über alle diese Organe »nicht viel Rechtes wissen«. Auch die dickleibigsten Folianten können uns eben leider über die Tatsache nicht hinwegtäuschen, daß auf vielen Gebieten der biochemischen Wissenschaft unsere Kenntnisse nur ziemlich zusammenhangloses Stückwerk sind.

Beziehung d. Milz zur Blutbildung.

Daß man mit einem so voluminösen Organe, wie es die Milz ist, nur gar so wenig anzufangen weiß, ist eine Tatsache, welche die Physiologen von jeher schwer betrübt hat und auch heute noch betrübt. Den weitesten Raum unter den vielfachen Bemühungen, der Milz eine bestimmte physiologische Stellung zuzuweisen, nehmen zweifellos die zahlreichen Studien über die Bedeutung derselben für die Bildung und Zerstörung der Blutkörperchen ein[1]). Das Resultat derselben läßt sich, soweit

1) **Literatur über die Beziehungen der Milz zur Bildung und Zerstörung der Blutkörperchen:** J. Seemann, Ergebn. d. Physiol. **8**, I, 30—39 (1904). D. Gerhardt, Referat über die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien. Verh. d. XXVII. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1910, 109—135.

ich dieselben überblicke, vielleicht etwa folgendermaßen zusammenfassen:

Es kann nicht wohl bezweifelt werden, daß in der Milz von einer bestimmten Periode des embryonalen Lebens an rote Blutkörperchen gebildet werden; doch ist die Milz sicherlich nicht die einzige Stätte dieser Bildung. Sehr zahlreiche Versuche haben ergeben, daß die Exstirpation der Milz meist gut vertragen wird. Manche Beobachter sahen diesen Eingriff, wenn auch erst nach Monaten, von einer erheblichen Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes gefolgt, während andere Untersucher jeden derartigen Einfluß der Operation leugneten. Während z. B. der russische Physiologe *Laudenbach*[1]) ein Versagen der natürlichen Kompensationseinrichtungen daran erkannte, daß sich bei einem entmilzten Tiere, das durch wiederholte Aderlässe anämisch geworden war, die Regeneration der roten Blutkörperchen langsamer vollzog als beim normalen Individuum, behauptet *Noël Paton*[2]), daß größere Blutverluste von milzlosen Tieren ebensogut und ebensoschnell repariert werden wie in der Norm usw. Ich möchte glauben, daß alle diese Widersprüche darauf hindeuten, daß die Natur in bezug auf die Blutbildung in der Milz ziemlich gut für Kompensationseinrichtungen gesorgt hat, für welche in erster Linie das Knochenmark in Betracht kommen dürfte. Von dem mehr oder minder prompten Funktionieren dieser Kompensationseinrichtungen dürfte es eben abhängen, ob die Milzexstirpation von Folgeerscheinungen gefolgt ist oder nicht. Nach *Asher*[3]) führt die Entmilzung von Tieren übrigens dann mit Sicherheit zu einer Verminderung der Blutkörperchenzahl, wenn sie eisenarm ernährt werden.

Neuere Untersuchungen aus der Klinik von *Friedrich Müller* haben nach Behandlung von Tieren mit hämolysierenden Giften (wie Phenylhydrazin und Pyrogallol) Befunde ergeben, die mit denjenigen bei perniziösen menschlichen Anämien eine unverkennbare Ähnlichkeit aufweisen und in lymphoider Umwandlung des Knochenmarkes, myeloider Umwandlung der

1) J. Laudenbach, Zentralbl. f. Physiol. **9**, 1 (1895).

2) D. N. Paton, G. L. Gulland and J. S. Fowler (Edinburgh), Journ. of Physiol. **28**, 83 (1902).

3) L. Asher, Deutsche med. Wochenschr. **1911**, Nr. 27.

Milz, sowie in dem Auftreten von Knochenmarkselementen in der Leber bestehen[1]). Gegenüber der Behauptung, daß es gelingen soll, durch isolierte Röntgenbestrahlung der Milz einen leukämischen Blutbefund zu erzielen, wurde gezeigt, daß gleiches auch durch Bestrahlung eines entmilzten Tieres erzielt werden kann[2]).

Die Reaktion der blutbildenden Organe bei Anämien scheint übrigens, je nach der Natur der letzteren, verschieden zu sein; sie vollzieht sich (nach den Untersuchungen von *Morawitz* und seinen Mitarbeitern) bei Giftanämien in anderer Weise als bei Aderlaßanämien. So beobachteten *Isaak* und *Moeckel* bei Tieren, denen sie täglich kleine Dosen von Sapotoxin (einem aus der Quillajarinde dargestellten Gifte) beigebracht hatten, eine so hochgradige myeloide Umwandlung der Milz, daß dieselbe schon nach 14 Tagen um das Fünffache ihrer ursprünglichen Größe angewachsen sein konnte und völlig einer leukämischen Milz glich. Diese Befunde sind in der Weise gedeutet worden, daß die Wirkung des Sapotoxins auf die hämatopoetischen Organe nur deshalb eine so eklatante ist, weil es sich hier um ein Gewebe handelt, das stark auf Wachstumsreize reagiert. Die wachstumsbefördernde Wirkung des genannten Giftes ist aber von *Jacques Loeb* erkannt worden, der dasselbe befähigt fand, die Membranbildung und embryonale Entwickelung von Seeigeleiern anzuregen; wahrscheinlich sind die beiden anscheinend so entgegengesetzten Wirkungen der Saponinsubstanzen, die zellauflösende und wachstumsanregende, nur graduell verschiedene Folgen ihres Vermögens, die Zelllipoide zu verändern[3]).

Hämolytische Funktion der Milz.

Neben der blutbildenden ist der Milz von jeher auch eine blutzerstörende Funktion zugeschrieben worden. Die Annahme einer solchen beruht vor allem auf dem Nachweise des Vorkommens spezifischer eisenhaltiger Zellen und auf dem hohen Eisenreichtum der Milz, der nach massenhaftem Zerfalle roter Blutkörper-

1) A. v. Domarus (Klinik Fr. Müller, München), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 319 (1908).

2) G. B. Gruber (Klinik Fr. Müller, München), Arch. f. exper. Pathol. **58**, 289 (1908).

3) S. Isaak und K. Moeckel (Wiesbaden), 27. Kongr. f. innere Med. 1910 und Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 3/4.

chen (wie er z. B. nach Injektion von Blut in die Peritonealhöhle oder in das subkutane Bindegewebe erfolgt) erheblich ansteigt. Bekanntlich bildet der Blutfarbstoff die natürliche Quelle für den Gallenfarbstoff; es besteht nun die Möglichkeit, daß unter normalen Verhältnissen sich der Abbau des Blutfarbstoffes vom Hämoglobin zum Bilirubin nicht erst in der Leber vollzieht, daß der letzteren vielmehr bereits das eisenfreie Bruchstück des Hämoglobinmoleküles zugeführt wird, während das Eisen in der Milz zurückbleibt. Beobachtungen, denen zufolge entmilzte Hunde eine farbstoffärmere Galle produzieren und auf Blutkörperchenzerfall nicht so stark mit vermehrter Gallenfarbstoffbildung reagieren sollen wie normale Tiere[1]), scheinen den Gedanken an einen Zusammenhang zwischen Milz- und Leberfunktion nahezulegen.

Splenomegalischer hämolytischer Icterus.

Im Zusammenhange mit dem Gesagten bieten einige neuere klinische Beobachtungen über »splenomegalischen Icterus«[2]) sowie über die sogenannte »Bantische Krankheit« und die Heilung derselben durch Splenektomie ein besonderes physiologisches Interesse. Derartige Beobachtungen sprechen zugunsten der Hypothese *Minkowskis*, der (im Gegensatze zu den Anschauungen *Widals* über die primäre Bedeutung hämolytischer Gifte) das Krankheitsbild des hämolytischen Icterus auf eine Funktionsstörung der Milz zurückführen wollte. So handelt es sich z. B. bei dem kürzlich mitgeteilten Falle von *Micheli* um einen Mann, bei dem sich (bei vollständigem Mangel jedweder gastrointestinaler Störungen) Icterus, ein Lebertumor und eine große Milzschwellung herausgebildet hatte. Unter leichten Fieberbewegungen stellten sich Perioden einer Zunahme von Anämie und Icterus ein. Nach dreijähriger Dauer der Erkrankung wurde angesichts der fortschreitenden Anämie zur Splenektomie geschritten. Nun verschwand binnen wenigen Tagen die icterische Färbung der Haut und der Bindehäute, die Leberschwellung sowie der bis

1) Banti, Gaz. degli ospedali **16** (1895) (zit. Jovannovics s. u.). A. Pugliese, Arch. f. (An. u.) Physiol. **1899**, 70. G. Joannovics, Zeitschr. f. Heilk. **25**, 27 (1904).

2) G. Banti (Florenz), Zieglers Beitr. **24**, (21) 1898 und Rivista critica di Clinica medica 1911, Nr. 12. F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **55**, 289 (1904), vgl. dort die **Literatur**. Micheli (Med. Klin. Turin), Wiener klin. Wochenschrift **1911**, 1269.

dahin außerordentlich hohe Urobilingehalt des Harnes, die Zahl der roten Blutkörperchen stieg mit einem Sprunge von 1,800.000 auf 4,000.000, und nach wenigen Wochen konnte der Mann bei bestem Wohlsein aus der Klinik entlassen werden. Es scheint mir, daß dieser Fall kaum anders gedeutet werden kann, als daß es sich um einen abnormen Zerstörungsprozeß der roten Blutkörperchen gehandelt hat, der durch eine schwere Funktionsstörung der Milz verursacht war.

Die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels.

Beobachtungen *Leon Ashers*[1]) und seiner Mitarbeiter deuten auf die Tatsache hin, daß die Milz ein Organ des Eisenstoffwechsels ist, welches dazu dient, im Stoffwechsel freiwerdendes Eisen dem Organismus zu erhalten, und zwar handelt es sich dabei nicht etwa nur um das Eisen, welches beim Zerfalle der roten Blutkörperchen verfügbar wird, sondern auch um den Zerfall anderweitigen eisenhaltigen Körpermateriales. Mangelhafte Ernährung bewirkt einen Zerfall von Körpersubstanz, der, wie Harn- und Kotanalysen ergeben haben, eine erhebliche Steigerung der Eisenausscheidung zur Folge hat. Aus dem Umstande, daß diese Steigerung beim entmilzten Tiere aber unvergleichlich größer ist als beim normalen, wird nun gefolgert, daß die Milz einen Teil des beim Zerfalle von Körpersubstanz mobilisierten Eisens zurückhält und verarbeitet. Versuche, die an der *Garréschen* Klinik an einem Menschen ausgeführt worden sind[2]), dem wegen Milzruptur dieses Organ entfernt worden war, weisen darauf hin, daß Mensch und Tier sich in bezug auf diesen Punkt ganz gleich verhalten. Die leukämische Milz soll Eisen in erhöhtem Maße zurückhalten; Röntgenbehandlung bewirkt sowohl beim Gesunden als auch beim Leukämischen eine erhebliche Steigerung der Eisenausscheidung.

Der hohe Eisengehalt der Milz darf übrigens nicht ohne weiteres als ein vollgültiger Beweis dafür angesehen werden, daß dieses Organ bei der Zerstörung roter Blutkörperchen beteiligt ist. Denn wir wissen, daß die Milz ihrer Natur nach dazu geeignet

1) L. Asher und H. Großenbacher, Zentralbl. f. Physiol. **22**, 375 (1908) und Biochem. Z. **17**, 78 (1909). L. Asher, Deutsche med. Wochenschrift **1911**, 27.

2) R. Bayer, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **21**, 35 (1910); **22**, 111, 532 (1911).

ist, die verschiedensten im Blute zirkulierenden Schlackenstoffe abzufangen und in ihrem Parenchyme anzuhäufen. Es hängt dies sicherlich auch mit der wichtigen Rolle zusammen, welche der Milz bei der Bekämpfung und Unschädlichmachung in die Blutbahn eingedrungener Infektionserreger zukommt. Man weiß, daß die Milz bei Infektionen zahlreiche Leukocyten in die Blutbahn ausschickt. Auch hat das Auftreten einer Milzschwellung bei zahlreichen Infektionskrankheiten schon vor langer Zeit die Aufmerksamkeit der Pathologen auf die Bedeutung der Milz gelenkt[1]), ohne daß man aber bis heute in dieser Hinsicht zu einem klaren Einblicke gelangt wäre. Vielleicht eröffnet die Methode der Milztransplantation einen Weg, um hier um ein Stück weiter zu kommen. So hat *Lüdke*[2]) nach dem Vorgange des Chirurgen *Payr* Milzstücke in die Milz eines anderen artgleichen oder artfremden Tieres transplantiert. Bei dem Wirtstiere stellte sich anschließend daran eine mehrere Wochen währende Vermehrung der weißen Blutzellen ein. Hatte die transplantierte Milz einem Tiere angehört, dessen Serum z. B. auf immunisatorischem Wege mit Typhusagglutininen angereichert worden war, so soll im Organismus des Wirtstieres eine aktive Vermehrung der Immunkörper stattgefunden haben. Auf das pathologische Interesse derartiger Beobachtungen braucht wohl nicht erst besonders hingewiesen zu werden.

Milztransplantation.

Man hat sich auch vielfach bemüht, die Rolle, welche der Milz im Stoffwechsel zukommt, durch das Studium der in ihr enthaltenen Fermente aufzuklären. Man hat in der Milz so ziemlich alle jene Fermentarten aufgefunden, die man auch in anderen Organen zu finden pflegt: man hat eiweiß-, kohlehydrat- und fettspaltende Fermente neben esterspaltenden und oxydativen angetroffen. Besonderes Interesse aber hat man jenen Fermenten zugewandt, welche die Nukleine der Milzzellen abzubauen, das darin enthaltene Guanin und Adenin zu desamidieren und das dabei auftretende Xanthin und Hypoxanthin

Fermente.

1) Vgl. L. Blumreich und M. Jacoby (Klinik Gerhardt, Berlin), Zeitschr. f. Hygiene **29**, 419 (1898). G. Jawein, Virchows Arch. **161**, 461 (1900). A. B. Luckhardt und F. C. Becht, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 248 (1911), vgl. dort die **Literatur**.

2) H. Lüdke, Münchner med. Wochenschr. **1909**, 1469, 1538.

zu Harnsäure zu oxydieren vermögen. Ich werde später bei Behandlung des Purinstoffwechsels Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand näher einzugehen[1]).

Schiff-Herzensche Ladungstheorie.

Man hat sich auch von anderer Seite her bemüht, die Milz zu Vorgängen des Stoffwechsels in unmittelbare Beziehung zu bringen. Ich meine jene Hypothese, welche der berühmte Physiologe *Schiff* in den sechziger Jahren aufgestellt und *Herzen* lange Zeit hindurch verfochten hat und welche unter dem Namen »Ladungstheorie« zu großer Popularität gelangt ist. Dieselbe besagt, daß das Pankreas, um einen verdauungstüchtigen Saft zu bereiten, dazu einer Mitwirkung der Milz bedarf; dieselbe soll darin bestehen, daß die Milz im Stadium der Verdauungstätigkeit ein inneres Sekret an das Blut abgibt, welches, zum Pankreas gelangend, eine »Ladung« desselben mit tryptischem Fermente bewirkt. Die experimentellen Grundlagen dieser Theorie (die ich, offen gestanden, ihres etwas gekünstelten Aufbaues und ihres tintigen Beigeschmackes wegen niemals habe recht leiden mögen) sind etwa die folgenden: Angeblich wird Pankreasinfus in bezug auf seine verdauende Wirkung durch das Milzinfus eines verdauenden, nicht aber eines nüchternen Hundes stark aktiviert, und das Venenblut, welches aus einer kongestionierten Milz abfließt, soll eine ähnliche aktivierende Wirkung ausüben. Diese Angaben sind von verschiedenen Seiten her teils bestätigt, teils energisch bestritten worden[2]). Insbesondere aus den Arbeiten von *Prym* geht hervor, daß das meiste, was in dieser Hinsicht beobachtet worden ist, mit einer Umwandlung von Protrypsin in Trypsin durch Bakterienwirkung zusammenhängen dürfte. Wie schwierig es ist, dergleichen mit Sicherheit auszuschließen, weiß ein jeder, der jemals das zweifelhafte Vergnügen gehabt hat, mit Pankreasinfusen Fermentversuche an-

1) **Literatur über Chemie der Milz:** H. Gerhartz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 172—177 (1909).

2) J. Gachet et V. Pachon, Arch. de Physiol. **30**, 363 (1898). A. Levene and L. B. Stookey, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 1 (1905). L. Popielski, Wratsch. **20**, 726, zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **29**, 353 (1899). H. Welsch (Lüttich), Arch. internat. de Physiol. **7**, 247 (1908), zit. n. Biochem. Zentralbl. **8**, 203. O. Prym (Bonn), Pflügers Arch. **104**, 433 (1904); **107**, 599 (1905).

zustellen. Wenn ich in einer späteren Vorlesung versuchen werde, Sie durch das Gestrüppe von Beobachtungen über Kinasen, Zymogene und Profermente des Pankreas zu geleiten, werden Sie sich davon überzeugen, wie komplizierte Faktoren bei der Aktivierung des Pankreasfermentes mitspielen, wie z. B. bereits eine geringe Reaktionsänderung hier einen großen Ausschlag bewirken kann. Es will mir scheinen, daß die Vermengung zweier Organinfuse ein viel zu roher Versuch ist, als daß er, angesichts der Unmenge von Faktoren, welche hier mitspielen, die Entscheidung so subtiler Fragen herbeiführen könnte. Auch glaube ich, daß hier viel Zeit und Arbeit erspart worden wäre, wenn man den vergleichend-anatomischen Verhältnissen mehr Beachtung geschenkt hätte. Man würde sich so darüber klar geworden sein, daß das Verhältnis unmittelbarer Nachbarschaft und zirkulatorischer Verknüpfung von Milz und Pankreas keineswegs für alle Tierformen der Wirbeltierreihe gilt. Damit wäre aber die so wirksame Suggestion, als ob gerade diese beiden Organe notwendigerweise in bezug auf ihre Funktionen unmittelbar voneinander abhängig sein müßten, in Wegfall geraten.

Thymus. Entwicklungsgeschichtliche Stellung.

Ein Organ, das man von jeher mit der Milz, dem Knochenmarke und den Lymphdrüsen zu einer Gruppe zu vereinigen pflegte, ist die Thymus. Die Stellung derselben hat im Laufe der letzten Jahre, dank den Fortschritten entwicklungsgeschichtlicher Forschung, eine weitgehende Verschiebung erfahren. Die schlauchförmige Thymusanlage ist durchaus epithelialer Natur; es hat sich nun aber weiter herausgestellt, daß die Thymus nicht nur während der embryonalen Entwicklung, sondern auch im Verlaufe des späteren Lebens denCharakter eines drüsigen Organes behält. Die vermeintlichen Lymphocyten in ihrem Parenchyme sind, insoweit sie nicht angeschwemmt worden sind, als im Jugendstadium verbleibende Epithelzellen erkannt worden. Nach Stöhr erscheint die alten Auffassung der Thymus als eines »lymphoiden Organes« unhaltbar. »Die Thymus ist ein epitheliales Organ von Anfang bis zu Ende, so gut wie etwa eine Speicheldrüse[1]).«

1) **Literatur über die entwicklungsgeschichtliche Stellung der Thymus** vgl. A. Hammar, Anat. Anz. 1905. Ph. Stöhr, Sitzungsber. d. physiol. Ges. Würzburg, Juni 1905 und Anat. Hefte **95**, 1906.

Das Thymusgewebe ist dadurch ausgezeichnet, daß es nach einer kurzdauernden Phase der Entwicklung, die beim Menschen etwa mit dem zweiten Lebensjahre beendigt ist, einer Involution anheimfällt, welche etwa zur Zeit der Pubertät ihren Abschluß findet. Eine besondere Labilität desselben offenbart sich in dem Umstande, daß anscheinend einige wenige Hungertage genügen können, um das Gewicht des Organes auf die Hälfte zu reduzieren. Andererseits ist dasselbe offenbar auch wiederum mit einer besonderen Wachstumstendenz begabt, derart, daß nach partieller Exstirpation eine Regeneration sich zu vollziehen vermag.

Eiweißzusammensetzung.

Die chemische Untersuchung der Thymus hat in bezug auf die Eiweißzusammensetzung derselben besondere Schwierigkeiten bereitet. Das von *Kossel* und *Lilienfeld* durch Ausfällen der Wasserextrakte der Drüse mit Essigsäure dargestellte Nukleohiston hat sich bei weiteren Untersuchungen (an denen sich insbesondere *Bang*, *Malengreau*, *Huiskamp* und *Goubau* beteiligt haben) als nicht einheitlich erwiesen; in Bezug auf die chemische Stellung der einzelnen Komponenten ist noch keine völlige Übereinstimmung erzielt worden[1]). Wird eine Lösung von Nukleohiston mit Kochsalz gesättigt, so fällt Histon aus, während sich Nukleinsäure im Filtrate findet. *Bang*[2]) ist daher der Meinung, daß das Nukleohiston nicht als Nukleoproteid im gewöhnlichen Sinne, vielmehr als nukleinsaures Histon aufgefaßt werden müsse. In Bezug auf die Natur der Histone ist *Bang*, ebenso wie andere Autoren, der Ansicht, daß man dieselben mit den Protaminen zu einer gemeinsamen Eiweißgruppe zusammenfassen kann. Beides sind basische Körper, welche durch einen hohen Gehalt an Hexonbasen ausgezeichnet sind, von Alkaloidreagentien bei neutraler Reaktion gefällt werden und mit gewissen Eiweißkörpern Niederschläge geben.

Was nun die Physiologie der Thymus[3]) betrifft, haben

1) **Literatur über Nukleoproteide der Thymus:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. 1911. Goubau (Physiol. Inst. Gent), Arch. internat. de Physiol. **8**, 300 (1909), zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, 803.

2) J. Bang, Hofmeisters Beitr. **4**, 1903; **5**, 1904.

3) **Literatur über die Physiologie der Thymus:** J. A. Hammar (Upsala), Pflügers Arch. **110**, 337 (1905). A. Biedl, Innere Sekretion, 106—119 (1910). R. Hirsch, Handb. d. Biochemie **3**, I, 332—337 (1910).

Wirkung von Thymusextrakten.

Versuche mit der Injektion von Thymusextrakten wenig Positives zutage gefördert. *R. Popper*[1]) vermochte im Wiener physiologischen Institute zu zeigen, daß die tiefen Blutdrucksenkungen sowie verschiedene Anomalien der Herztätigkeit, welche früheren Beobachtern bei Injektion von Thymusextrakten aufgefallen waren, durch intravaskuläre Gerinnungsvorgänge bedingt sind, wie sie ja nach intravenöser Beibringung von Organextrakten so leicht eintreten. Hebt man die Gerinnbarkeit des Blutes durch Blutegelextrakt auf, so bleiben alle diese imposanten Wirkungen ganz aus. Eine thermostabile, alkohollösliche, blutdruckerniedrigend wirkende Substanz aus Thymusextrakten ist von *C. Schwarz* gemeinsam mit *R. Lederer*[2]) als Cholin erkannt worden. Selbstverständlich bieten alle diese Dinge für das Wesen der physiologischen Wirkung der Thymus nicht die mindeste Erklärung.

Exstirpation der Thymus.

Systematische Versuche über die Exstirpation der Thymus sind schon vor mehr als einem halben Jahrhunderte von *Friedleben* ausgeführt worden. Derselbe hat auch bereits die am meisten charakteristischen Folgen dieses Eingriffes, nämlich die Wachstumsstörungen des Knochensystemes, richtig erkannt. Später sind derartige Versuche in sehr großer Zahl und mit recht widersprechenden Resultaten ausgeführt worden. Die neuesten, mit großer Gründlichkeit an einem umfangreichen Tiermateriale durchgeführten systematischen Untersuchungen sind diejenigen von *Klose* und *Vogt* aus dem Frankfurter neurologischen Institute[3]). Bei jungen Hunden entwickelte sich nach Totalexstirpation der Thymus zunächst ein Stadium der Adiposität, dem nach einigen Monaten ein Stadium der Kachexie und Idiotie nachfolgte; dasselbe führte längstens innerhalb 14 Monaten zum Tode.

---

1) R. Popper (Wiener physiol. Inst.), Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **114**, 539 (1905); **115**, 201 (1906), vgl. auch A. Farini und G. Vidoni (Padua), Lo Sperimentale **62**, Fasc. 5/6 (1908).

2) C. Schwarz und R. Lederer, Pflügers Arch. **124** (1908).

3) **Literatur:** H. Klose und H. Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1910 (200 S.) und Beitr. z. klin. Chir. **69**, 1 (1910). H. Klose, Arch. f. Kinderheilk. **55**, 1 (1911).

Wachstumsstörungen nach Thymusausschaltung.

Wenn man nun die Folgeerscheinungen der Thymusausschaltung etwas genauer beobachtet, ergeben sich als weitaus konstanteste derselben die Wachstumsstörungen des Skelettes. Dasselbe bleibt hypoplastisch; die Knochen werden atrophisch und je nach der Entwicklungsstufe biegsam oder brüchig[1]). *H. Basch*[2]) brachte thymuslosen Tieren künstliche Knochenfrakturen bei und fand die Kallusbildung im Vergleiche zu Kontrolltieren wesentlich verzögert. *Ranzi* und *Tandler*[3]) (welche die Thymektomie bei Hunden nach medianer Spaltung des Sternums in der *Sauerbruchschen* Kammer vorgenommen hatten, um die Bildung eines Pneumothorax zu vermeiden) beobachteten auffallende Weichheit der Knochen und Persistenz der Milchzähne. Umgekehrt wurde nach Thymusimplantation verstärktes Längenwachstum der Röhrenknochen durch Röntgenbilder festgestellt[4]). Die Natur der Knochenveränderungen ist nicht eindeutig; während *Basch* keineswegs geneigt ist, dieselbe als rhachitische anzuerkennen, hält *Klose* dieselben für den Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Rhachitis, Osteomalacie und Osteoporose. Auch hat die Beobachtung des Kalkstoffwechsels durchaus widersprechende Resultate zutage gefördert, insofern nach *Basch* thymuslose Tiere (ceteris paribus) doppelt soviel Kalk ausscheiden sollen als normale, während *Sinnhuber*[5]) jede vermehrte Kalkausscheidung bei solchen vermißt hat.

Beziehung der Thymus zum Nervensystem.

K. Basch fand nach Thymusexstirpation bei jungen Hunden die galvanische Erregbarkeit des peripheren Nervensystemes gesteigert; er hat daraus die Folgerung gezogen, daß nicht nur das System der Epithelkörperchen, sondern die ganze Gruppe der »branchiogenen« (aus Ausstülpungen der Kiemen-

1) Vgl. U. Soli, Soc. ital. di Pathol. Modena, Sept. 1909, zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, Nr. 2031. M. Lucien et Parisot, Arch. méd. expérim. **22**, 98 (1910). C. Hart und O. Nordmann, Berliner klin. Wochenschr. **1910**, 815.

2) K. Basch, Jahrb. f. Kinderheilk. **64**, 1906.

3) E. Ranzi und J. Tandler, Wiener klin. Wochenschr. **1909**, 980.

4) A. Sommer und A. Flörken, Sitzungsber. d. physiol.-med.Ges. Würzburg **1908**, 45, 49.

5) Sinnhuber, Zeitschr. f. klin. Med. **54** (1904).

taschen sich entwickelnden) Organe für die Ätiologie der Tetanie des Kindesalters in Betracht kommen dürfte[1]). Es mag dies immerhin als Anregung für weitere Untersuchungen gelten. Von einem wirklichen Nachweise eines derartigen Zusammenhanges ist aber selbstverständlich keine Rede[2]).

Beziehungen d. Thymus zu den Keimdrüsen.

Auffällige Beziehungen scheinen zwischen der Thymus und den Keimdrüsen zu bestehen. Es wird übereinstimmend angegeben, daß die Kastration eine langdauernde Persistenz der Thymus zur Folge hat. Während die Thymus beim Stiere nach fünf Jahren verschwunden ist, wird dieselbe beim Ochsen noch im vorgeschrittenen Alter vorgefunden; auch haben Kapaune eine viel umfangreichere Thymus als Hähne. Umgekehrt wird die normale Thymusinvolution bei unkastrierten Rindern durch sexuelle Betätigung anscheinend erheblich beschleunigt, wie an zu Zuchtzwecken benutzten Stieren und an tragenden Kühen mit Sorgfalt festgestellt worden ist. In bezug auf die Beeinflussung der Keimdrüsen durch die Thymusexstirpation lauten die Angaben widersprechend; es scheint aber, daß der Eingriff in der Regel eine erhebliche Hyperplasie der Keimdrüsen zur Folge hat, (als wenn die Thymus demnach einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der letzteren ausüben könnte). Es macht also wirklich den Eindruck, als ob die so geheimnisvollen Vorgänge der Pubertätsentwicklung mit der Involution der Thymus irgend etwas zu tun hätten[3]). Die gleichzeitige Abtragung der Thymus und der Hoden bei jungen Meerschweinchen soll das Wachstum der Tiere erheblich hemmen[4]).

1) K. Basch, Jahrb. f. Kinderheilk. **68**, 668 (1908).

2) Bemerkenswerterweise finden sich (nach Untersuchungen aus dem Weichselbaumschen Institute) in der Thymus regelmäßig accessorische Epithelkörperchen, die nach Exstirpation der Epithelkörperchen vicariirend hypertrophieren. [J. Erdheim; W. Haberfeld und P. Schilder, Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **20**, 727 (1909).]

3) A. Calzolari, Arch. ital. de Biol. **30**, 71 (1898). D. Noël Paton, Journ. of Physiol. **32** (1904), **42**, 267 (1911). U. Soli, Arch. ital. de Biol. **47**, 15 (1907); **52**, 353 (1911). J. Henderson, Journ. of Physiol. **31**, 222 (1904). Godall, Journ. of Physiol. **32**, 191 (1905). G. Squadrini (Modena), Pathologica **2**, 28. H. Klose und H. Vogt, l. c.

4) D. N. Paton, l. c.

Status thymico-lymphaticus.

Im Zusammenhange mit den vorerwähnten Anomalien dürften jene rätselhaften Befunde stehen, welche gegenwärtig unter dem Schlagworte »Status thymico-lymphaticus« vielfach erörtert werden. Man hat bei plötzlichen Todesfällen, insbesondere im Verlaufe der Chloroformnarkose, sowie auch beim Stimmritzenkrampfe der Kinder bei der Sektion vielfach nichts Auffälliges gefunden außer einer Hyperplasie des lymphatischen Apparates und einer Vergrößerung der Thymus. Man hat dabei an eine »Hyperthymisation« und eine angebliche Überschwemmung des Organismus mit hypothetischen toxischen Produkten gedacht. Viel plausibler erscheint dagegen eine andere Annahme, die bereits vor mehr als zwei Dezennien von dem der Wissenschaft leider viel zu früh entrissenen *Arnold Paltauf*[1]) vertreten worden ist, daß es sich nämlich um eine allgemeine hypoplastische Konstitutionsanomalie handelt, welche, wie sich später herausgestellt hat[2]), vielfach mit einer angeborenen Enge der Aorta und anderer Gefäße, mit Kleinheit des Herzens, zartem Knochenbau und kolloider Entartung der Schilddrüse, vor allem aber auch mit einer Hypoplasie des Genitalapparates einhergeht. Es wäre vergebliche Mühe, sich bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse darüber ins klare kommen zu wollen, wo das primäre Moment dieser Anomalie zu suchen sei.

Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse.

Ich möchte dieses Kapitel nicht verlassen, ohne Ihre Aufmerksamkeit noch auf eine, wie ich glaube, nicht uninteressante Seite des Thymusproblems gelenkt zu haben: nämlich auf ihre mutmaßlichen Beziehungen zur Schilddrüse[3]). Die Angaben über das Verhalten der Thymus nach Thyreoidektomie lauten allerdings durchaus widersprechend. Auffallend dagegen ist es immerhin, daß die Basedowsche Krankheit, die ja höchst wahrscheinlich mit einer hypersekretorischen Tätigkeit der Schilddrüse zusammenhängt, oft mit einer Hyperplasie der Thymus einhergeht; je schwerer der Basedow, desto hochgradiger soll die

1) A. Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. **1889**, 877; **1890**, 172.

2) Vgl. J. Bartel (Inst. Weichselbaum, Wien), Wiener klin. Wochenschrift **1908**, 783, vgl. dort die **Literatur**.

3) **Literatur:** R. G. Hoskins, Amer. Journ. of the Med. Sciences, March and April 1911, S. A. p. 9—10.

Vermehrung der Thymussubstanz sein[1]). Nach *Hoskins* sollen die Nachkommen weiblicher Meerschweinchen, die mit Thyreoidea vorbehandelt worden sind, hyperplastische Thymusdrüsen besitzen. Es wird ferner angegeben, daß in Gegenden, wo der Kropf endemisch ist, die Nachkommen von Müttern, die mit einem solchen behaftet sind, oftmals sowohl Vergrößerungen der Schilddrüse als auch der Thymus aufweisen. Am auffallendsten aber ist eine Angabe von *Gebele*, derzufolge es gelingen soll, durch Implantation von Thymus in die Bauchwand die fehlende Schilddrüse zu ersetzen, derart, daß ein Tier, dem die Schilddrüse mitsamt den Epithelkörperchen exstirpiert worden war, den Verlust dieser Organe überleben konnte[2]). Alle diese Angaben sind allzu fragmentarischer Natur, um weitgehende Schlüsse zu gestatten; immerhin aber bieten sie Anregung zu weiteren Forschungen.

Knochenmark.

Bekanntlich nehmen die zelligen Elemente, welche die kreisenden Säfte erfüllen, aus den »hämatopoetischen Apparaten« ihren Ursprung. Diesen wird außer der Milz, den Lymphdrüsen und den lymphatischen Herden, die sich im Darme, den Tonsillen usw. finden, vor allem das Knochenmark zugezählt, und zwar wird demselben sowohl eine »erythroblastische« als eine »leukoblastische« Funktion zugeschrieben.

Veränderungen des Knochenmarkes unter Einwirkung verschiedener Faktoren.

Das Knochenmark[3]) weist schon seinem äußeren Ansehen nach ein sehr wechselndes Verhalten auf. Man pflegt zwischen dem roten und dem gelben Marke zu unterscheiden; ersteres ist durch seinen hohen Gehalt an Erythrocyten ausgezeichnet, während das gelbe Mark blutarm und fettreich ist. Während beim Neugeborenen das Mark fast durchwegs den Charakter des roten Markes trägt, tritt später mehr und mehr der Fettgehalt desselben in den Vordergrund und es erscheint die blutbildende Funktion mehr auf die platten Knochen beschränkt. Unter Umständen kann das Mark noch eine weitere Veränderung

1) Gebele, Beitr. z. klin. Chir. **70**, 20 (1910).

2) Gebele, Arch. f. Chir. **93**, 132 (1910).

3) **Literatur über die Chemie des Knochenmarkes:** J. Seemann, Ergebn. d. Physiol. **3**, I, 43—45 (1904). H. Gerhartz, Handb. d. Biochemie **2**, II, 164—169 (1901). K. Helly, Nothnagels Handb. **8**, Teil 1, Abt. **1** (1906).

durchmachen, insofern es sich unter weitgehendem Fettschwund in »Gallertmark« umwandelt. Der Übergang des Knochenmarkes aus dem ruhenden in den tätigen Zustand kann sich anscheinend mit großer Schnelligkeit vollziehen. Derselbe wird durch Aderlässe, durch blutzerstörende Gifte, sowie durch manche Bakterientoxine herbeigeführt; umgekehrt soll z. B. die Einspritzung von Typhustoxin imstande sein, beim Kaninchen rotes Mark in gelbes Mark zu verwandeln. Der dem Hochgebirgsklima zugeschriebene Einfluß, eine Umwandlung des gelben in rotes Mark zu begünstigen, war Gegenstand ausgedehnter Kontroversen, auf die ich bei späterer Gelegenheit noch zurückkommen möchte[1]). Die histologische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarkes von Höhentieren spricht tatsächlich zugunsten einer anregenden Wirkung des Höhenklimas auf die blutbildenden Organe. Auch wird es gegenwärtig als bewiesen angesehen, daß Eisenpräparate, abgesehen davon, daß sie als Baumaterial für den Blutfarbstoff dienen können, eine spezifische Wirkung auf die blutbildenden Organe ausüben[2]). *Franz Müller*[3]) fand bei jungen Hunden, die er vergleichsweise bei Milchkost mit und ohne Zusatz von Eisen aufzog, in ersterem Falle eine reichlichere Bildung kernhaltiger roter Blutkörperchen. Einen ähnlichen Einfluß wie das Eisen scheint auch die arsenige Säure auf die Blutbildung auszuüben. Das Knochenmark mit diesem Gifte behandelter Tiere kann eine tiefrote Farbe annehmen; ob dadurch aber die klinischen Erfahrungen über eine günstige Beeinflussung anämischer Prozesse durch die Arsentherapie eine ausreichende Erklärung finden, mag einstweilen dahingestellt bleiben.

Nicht uninteressant ist eine Angabe, derzufolge die Injektion von Milz- oder Knochenmarkinfusen unter die Haut oder in die Bauchhöhle imstande sein soll, die Zahl der roten Blutkörperchen sowie auch den Hämoglobingehalt des Blutes erheblich zu steigern; und zwar soll es sich dabei, da auch gekochte Infuse die gleiche Wirkung zeigen, nicht etwa um eine Fermentwirkung handeln; vielmehr wird die Vermutung ausgesprochen,

1) Vgl. die Arbeiten von N. Zuntz und seiner Mitarbeiter.
2) Vgl. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experim. Pharmakol. 370 (1910).
3) F. Müller, Virchows Arch. **164**, (1901).

daß dem Lecithingehalte der Infuse ein Einfluß auf die hämatopoetischen Organe zukommt[1]).

Lipoidsubstanzen d. Knochenmarkes.

Die physiologisch sicherlich sehr bedeutsamen Fettsubstanzen des Knochenmarkes sind insbesondere durch eine Reihe neuerer Untersuchungen[2]) genauer bekannt geworden. Das Fett des gelben Markes erscheint reicher an Ölsäure und ärmer an festen Fettsäuren als dasjenige des roten Markes. Vor allem scheint aber der physiologische Charakter des Markes durch die Menge des darin enthaltenen Lecithins bestimmt zu werden. Dasselbe ist zur Zeit der intensivsten blutbildenden Tätigkeit beim neugeborenen Tiere sehr reichlich vorhanden, um im Laufe der nächsten Monate erheblich abzunehmen. Ob aber ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Lecithingehalte des Markes und der Blutbildung wirklich besteht, erscheint nicht sichergestellt.

Die Eiweißzusammensetzung des Knochenmarkes bietet uns namentlich nach zwei Richtungen hin ein besonderes Interesse: in bezug auf die Frage des Ursprunges des Fibrinogens und des *Bence-Jonesschen* Proteids.

Beziehung des Knochenmarkes zur Bildung d. Fibrinogens.

Ich habe schon bei Erörterung der Vorgänge der Blutgerinnung Gelegenheit gehabt, Ihre Aufmerksamkeit auf die Frage der Fibrinogenbildung im Knochenmarke und in anderen lymphoiden Organen zu lenken. Nach Behandlung von Tieren mit Staphylokokken sowie mit deren Kulturfiltraten ist eine Vermehrung des Fibrinogens sowohl im Blute als im Knochenmarke festgestellt worden[3]); auch die vielfach nachgewiesenen Beziehungen zwischen Fibringehalt des Blutes und Leukocytose können vielleicht hier in Betracht kommen. Der Fibrinogengehalt von Markextrakten kann schon in einer Gerinnbarkeit derselben zum Ausdrucke gelangen.

---

1) B. Danilewski und M. Selenski (Charkow), Pflügers Arch. **61**, 264 (1895).

2) W. Glikin (Inst. N. Zuntz), Biochem. Z. **4**, 235 (1907) und Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 910 (1908). J. Nerking (Düsseldorf), Biochem. Z. **10**, 167 (1908). S. W. Otolski, Biochem. Z. **4**, 124 (1909).

3) P. Th. Müller, Hofmeisters Beitr. **6**, 454 (1905) und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **115**, III, 229 (1906). P. Morawitz und E. Rehn, Arch. f. exper. Pathol. **58**, 141 (1907).

Der Eiweißkörper von Bence-Jones.

Ein besonderes chemisches Interesse bietet das Vorkommen multipler Myelome im Knochenmarke in seinem Zusammenhange mit dem Auftreten eines sehr charakteristischen und merkwürdigen Proteids im Harne. Dieser Körper ist zuerst im Jahre 1848 von *Bence-Jones* beobachtet und sodann von *Kühne* genauer beschrieben worden. Seitdem ist für denselben die Bezeichnung »*Bence-Jonesscher* Eiweißkörper« üblich[1]). Die Anwesenheit dieses Proteids im Urin verrät sich durch ein höchst auffälliges Verhalten. Bei Anstellung der Kochprobe fällt dasselbe bei einer Temperatur von 40—60° aus (je nach dem Salzgehalte und Säuregrade des Urins), um beim Sieden wieder in Lösung zu gehen. Man war früher geneigt, diese Substanz für eine Albumose zu halten. Bei genauerer Prüfung hat es sich jedoch herausgestellt, daß der genannte Körper ebenso wie andere genuine Eiweißkörper koaguliert, durch Alkohol denaturiert, durch Säuren und Alkalien in Acidalbumin bzw. Alkalialbuminat umgewandelt und durch Fermente verdaut werden kann. Sein so charakteristisches Verhalten ist an die Anwesenheit von Harnstoff und Ammoniumsalzen im Harne gebunden. Trotzdem der Körper auch in neuerer Zeit (so von *Ellinger*[2]), *Magnus-Levy*[3]), *Reach*[4]), *Abderhalden* und *Rostoski*[5]), *Hopkins* und *Savory*)[6]) vielfach untersucht worden ist, ist seine chemische Stellung und seine Beziehung zu gewissen kristallinischen Abscheidungen aus dem Harne noch nicht ganz klargestellt. Noch weniger ist man sich über seine Entstehung im reinen. So viel ist sicher, daß er bisher nur bei Erkrankungen des Knochenmarkes vorgefunden

1) **Literatur über das Bence-Jonessche Proteid:** H. G. Wells, Chemical Pathology p. 427—430 (1907). L. Mohr, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **2**, II, 864—865 (1907). A. Ellinger, Handb. d. Biochemie **3**, I, 657—658 (1910). O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 200—201 (1911).

2) A. Ellinger, Arch. f. klin. Med. **62**, 255 (1899).

3) A. Magnus-Levy, Z. f. physiol. Chemie **30**, 200 (1900).

4) F. Reach (Inst. Jaffe, Königsberg), Arch. f. klin. Med. **82**, 390 (1905).

5) E. Abderhalden und O. Rostoski, Z. f. physiol. Chemie **46**, 125 (1905).

6) F. G. Hopkins and H. Savory (Physiol. Labor. Cambridge), Journ. of Physiol. **42**, 189 (1911).

worden ist; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um multiple Myelome oder um Sarkomatose des Knochenmarkes, in vereinzelten Fällen um Leukämie mit lymphoider Hyperplasie des Knochenmarkes und ausnahmsweise anscheinend auch um Osteomalacie. Es läge natürlich am nächsten, eine unmittelbare Herkunft des Proteids aus den Geschwulstzellen anzunehmen. Es ist auch gelungen, aus dem entarteten Knochenmarke[1]), ebenso wie auch aus Myelommetastasen der Milz[2]) Spuren desselben (durch Nachweis eines in der Hitze klaren, beim Erkalten sich trübenden Filtrates) nachzuweisen. Die im Urin auftretenden Mengen (bis 70 Gramm im Tage) sind aber gelegentlich so außerordentlich groß, daß sie die Gesamtmenge des im Körper vorhandenen Geschwulstgewebes übertreffen können. *Magnus-Levy*[3]) war daher geneigt, den *Bence-Jonesschen* Eiweißkörper als das Produkt eines pathologisch-geänderten Eiweißstoffwechsels anzusehen; man hat an eine Enzymwirkung der Tumorzellen auf das zirkulierende Bluteiweiß gedacht u. dgl. Die Untersuchung der Abhängigkeit der Ausscheidung vom Gesamteiweißzerfall hat keine eindeutigen Ergebnisse zutage gefördert[4]). Es sei noch erwähnt, daß man versucht hat, den bequemen Nachweis des Proteids dazu zu benutzen, um einen charakteristischen Eiweißkörper in bezug auf die Schicksale, die er im Organismus nach seiner Resorption erfährt, im Auge zu behalten[5]).

Blutlymphdrüsen.

Zum Schlusse, bevor ich das Kapitel der »lymphoiden Organe« verlasse, möchte ich noch Ihre Aufmerksamkeit auf ein wenig beachtetes und bekanntes Organsystem lenken: auf dasjenige der »Blutlymphdrüsen«.

Es sind dies eigenartige Modifikationen der Lymphdrüsen, die, wie insbesondere die eingehenden Untersuchungen von *Swale Vincent* und *Harrison*, von *Weidenreich* u. a. ergeben haben,

1) Askanazy, Arch. f. klin. Med. **68**, 34 (1900).
2) F. Reach, l. c.
3) Magnus-Levy, l. c.
4) F. Voit und H. Salvendi, Münchener med. Wochenschr. **1904**. E. Allard und S. Weber, Deutsche med. Wochenschr. **1906**, 1251. Hopkins und Savory, l. c.
5) L. Borchhardt und H. Lippmann, Biochem. Z. **25**, 6 (1910).

ein Bindeglied zwischen der Milz und den gewöhnlichen Lymphdrüsen darstellen. Dieselben finden sich bei vielen Tieren der Aorta entlang angeordnet, insbesondere aber in der Gegend des Abganges der Nieren- und Darmgefäße. Sie unterscheiden sich von den gewöhnlichen Lymphdrüsen durch eine vollkommene Trennung von Lymph- und Blutbahnen; die dem Lymphsinus entsprechenden Räume sind zwischen die Verzweigungen arterieller und venöser Blutbahnen eingeschaltet. Die Rolle derselben bei der Bildung und Zerstörung der zelligen Elemente des Blutes ist ganz dunkel und unaufgeklärt.

XXIII. Vorlesung.

Tegumentsubstanzen. Melanine.

Tegumentsubstanzen.

Der außerordentlich großen Formenfülle, der wir begegnen, wenn wir die äußere Gestaltung der Tegumentgebilde im Bereiche der verschiedenen Tierkreise durchmustern, entspricht eine kaum geringere Vielgestaltigkeit, wenn wir das Substrat derselben mit den Augen des Chemikers betrachten. Der Versuch, durch vergleichend-physiologische Beobachtung einen tieferen Einblick in die Gesetzmäßigkeiten organischer Geschehnisse zu gewinnen, muß, wie ich glaube, jedem richtigen Naturforscher reizvoll erscheinen. Wenn ich hier darauf verzichte, mich mit der vergleichenden Chemie der Tegumentgebilde eingehender zu befassen und mich mit einem kurzen Überblicke der wichtigsten Ergebnisse begnügen zu dürfen glaube, so geschieht es, weil eingehendere Erörterungen des Gegenstandes den Rahmen dieser Vorlesungen überschreiten würden, ich die gleiche Materie überdies anderer Stelle ausführlich behandelt habe[1]).

Gerüstsubstanzen der niedersten Tierformen. Spongin, Gorgonin.

Beginnen wir unsere Betrachtung bei den niederen Tierformen, so begegnen wir bei den Spongien (bei denen eine Trennung von Gerüst- und Tegumentsubstanzen keinen Sinn hätte) Substraten vom Typus der Albuminoide. Erst die neueren Fortschritte der Eiweißchemie, welche eine quantitative Schätzung der Menge der einzelnen Eiweißspaltungsprodukte ermöglicht haben, konnten eine weitgehende Differenzierung innerhalb der scheinbar so einförmigen, in Wirklichkeit aber so unendlich mannigfaltigen Welt der Albuminoide herbeiführen. So sehen wir denn z. B.

1) O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, 441—490, Jena 1903, vgl. auch H. Aron, Handb. d. Biochemie **2**, II, 219—228. F. N. Schulz, ibid. 229—243 (1909).

im Spongin die Komplexe des Tyrosins und Phenylalanins in den Hintergrund treten, während der hohe Gehalt an Glutaminsäure, Prolin und Glykokoll auffällt[1]). Die schwere Angreifbarkeit derartiger Gerüstsubstanzen könnte damit unmittelbar zusammenhängen, insofern sich in einem der Wirkung des Trypsins gegenüber besonders widerstandsfähigen Bruchstücke des Eiweißmoleküles nach den Untersuchungen von *Emil Fischer* und *Abderhalden* reichliche Mengen von Prolin und Glykokoll gefunden haben. Bei manchen durch ihren Jodgehalt ausgezeichneten Spongien sehen wir, wie ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, das Tyrosin durch Dijodtyrosin ersetzt[2]). Ähnliche Verhältnisse scheinen in bezug auf die Stütz- und Tegumentsubstanzen der Cölenteraten vorzuliegen, die auch durchwegs den Charakter von Albuminoiden tragen und unter Umständen (wie es bei manchen Korallen, den Gorgoniden, der Fall ist), stark jodhaltig sind; auch hier hat sich die jodtragende Komponente als mit dem Dijodtyrosin identisch erwiesen[3]).

Verschleimung d. Holothurienhaut.

Die Echinodermen oder Stachelhäuter verdanken ihren Namen den Kalkgebilden, welche, oft zu Stacheln ausgestaltet, ihren Körpern panzern. Das Substrat, in das diese Kalkkörper eingebettet sind, trägt auch hier den Charakter von Albuminoiden. Die Tegumente mancher Echinodermen, und zwar diejenigen der Seewalzen sind durch eine in der Tierreihe einzig dastehende Eigentümlichkeit ausgezeichnet: dieselben verwandeln sich nämlich an der Luft mit der größten Leichtigkeit in einen formlosen Schleim. Dieser Verschleimungsvorgang kann unter Umständen momentan hervorgerufen werden, wenn man ein abgeschnittenes Hautstück mit der Nadelspitze stichelt oder auf einem Reibeisen verreibt. Die Natur dieses Vorganges, der nicht fermentativer Natur zu sein scheint und allem Anscheine nach mit einer Verschiebung des Wassers innerhalb der einzelnen Formelemente zusammenhängt, ist noch nicht aufgeklärt. In chemischer Hin-

1) E. Abderhalden und E. Strauß, Z. f. physiol. Chemie **48**, 49 (1906).

2) H. L. Wheeler and L. B. Mendel, Journ. of biol. Chem. **7**, 1 (1909).

3) M. Henze, Z. f. physiol. Chemie **51**, 64 (1907). C. T. Mörner **51**, 33 (1907); **55**, 77 (1908). H. L. Wheeler and G. S. Jameson, Amer. Chem. Journ. **34**, 365, zit. n. Biochem. Zentralbl. **4**, 251 (1905/06).

sicht sollen die Holothurientegumente, die in Ostasien als Nahrungsmittel unter dem Namen »Trepang« eine große Rolle spielen, durch ihren Gehalt an einer gepaarten Schwefelsäure und zwar einer Chondroitinschwefelsäure (ähnlich derjenigen, welche sich im Knorpel findet) ausgezeichnet sein.

Kohlehydratartige Hüllsubstanzen der Würmer.

Sehr eigenartige, wenn auch nur höchst mangelhaft studierte Verhältnisse bieten die Tegumentgebilde mancher Würmer dar. So sind z. B. Hüllen eines Röhrenwurmes, Onuphis tubicola, von *Oswald Schmiedeberg*[1]) zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden. Dieser Ringelwurm lebt in kleinen, an beiden Seiten offenen Hornröhrchen, die kleinen Federkielen zum Verwechseln ähnlich sehen und die als ein erhärtetes Produkt der Oberhaut angesehen werden. Bei Behandlung des »Onuphins« (dem die Formel $C_{24}H_{43}NO_{18}$ zugeschrieben worden ist) mit überhitztem Wasserdampfe hat *Schmiedeberg* ein stickstoffreies, dextrin- oder glykogenartiges Kohlehydrat daraus erhalten und er vermutet die Synthese des ersteren aus einem Kohlehydrate und einer stickstoffhaltigen Komponente, etwa einer Aminosäure. Das als Alkaliphosphatverbindung abgesonderte Onuphin soll bei der Berührung mit Meerwasser aus diesem Calcium und Magnesium unter Substitution seines Alkalis aufnehmen und dabei unter Hydratbildung zementartig erstarren. Die Hüllen von Spirographis Spalanzanii, jenem schönen Röhrenwurme, dessen Kiemen, einer Palmkrone gleich, aus einem schlanken, am Meeresgrunde wurzelnden Rohre hervorragen, sollen nach *Schmiedeberg*[2]) aus einem albuminoiden und einem onuphinartigen Bestandteile zusammengesetzt sein. In Bezug auf die Echinokokkenhüllen[3]) ist es nicht zweifelhaft, daß jedenfalls die Hauptmenge derselben durch Hydrolyse in eine reduzierende, zuckerartige Verbindung überführbar ist.

Conchiolin.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit dem großen Kreise der Mollusken zu, so begegnen wir als Tegumentsubstanzen wieder Albuminoiden, die man in diesem Falle unter dem wenig charakteristischen Sammelbegriffe »Conchiolin« zusammenzufassen

1) O. Schmiedeberg, Mitteil. a. d. zoolog. Station zu Neapel **3**, 373 (1882).

2) l. c.

3) A. Lütke, Virchows Arch. **19**, 189 (1860).

pflegt. Ausnahmsweise, so in den Rückenschulpen der Pulpen, begegnen wir aber auch hier bereits dem Chitin.

Chitin.

Auf diese Substanz möchte ich nun etwas genauer eingehen, weil uns die Forschungsarbeit des letzten Dezenniums einigen Einblick in die Struktur dieser Verbindung gewährt hat und weil die dabei gewonnenen Resultate ein allgemeineres chemisches und physiologisches Interesse bieten.

Das Chitin[1]) ist bekanntlich vor allem als Gerüstsubstanz der Arthropoden von Wichtigkeit; so bestehen die Epidermoidalgebilde der Insekten und die Panzer der Crustaceen ihrer organischen Grundlage nach aus Chitin; doch auch außerhalb des Arthropodenkreises findet sich das Chitin weit verbreitet[2]). So begegnen wir demselben, wie gesagt, in den Schulpen der Cephalopoden; es findet sich auch bei manchen Brachiopoden, Bryozoen und Würmern; auch das sogenannte Segel der Velella spirans (jenes bekannten zierlichen, auf der Meeresoberfläche flottierenden Schwimmpolypen) besteht aus Chitin.

Ältere Untersuchungen.

Das Chitin ist eine außerordentlich resistente und schwer lösliche Substanz: es kann tagelang mit konzentriertester Alkalilauge gekocht werden, ohne sich zu verändern. So günstig nun diese Schwerlöslichkeit des Chitins für seine Reindarstellung war, so ungünstig war dieselbe andererseits für seine weitere chemische Erforschung. Es war daher ein wichtiger Fortschritt, als man gelernt hatte, das Chitin durch die Kalischmelze gewissermaßen aufzuschließen: wird dasselbe nämlich kurze Zeit mit Ätzkali geschmolzen, so geht es, ohne seine äußere Struktur wesentlich zu verändern, in eine in schwachen Säuren leicht lösliche und aus der Lösung durch Neutralisation fällbare Substanz, das Chitosan, über.

Nachdem *Ledderhose* in *Wöhlers* Laboratorium das Auftreten eines amidierten Zuckers, des Glukosamins

$$CH_2(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CH(OH)—CH(NH_2)—COH$$

1) **Literatur über Chitin:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere, 471—486, Jena 1903. G. Zemplén, Biochem. Handlexikon **2**, 527—536 (1911).

2) Vgl. D. H. Wester, Arch. d. Pharm. **247**, 282, zit. n. Biochem. Zentralbl. **9**, Nr. 165 (1909).

bei der hydrolytischen Spaltung des Chitins mit konzentrierter Salzsäure entdeckt hatte, stellte *Araki*[1]) unter *Hoppe-Seylers* Leitung fest, daß die Umwandlung des schwerlöslichen Chitins in das in verdünnten Säuren leicht lösliche Chitosan bei der Kalischmelze, ebenso wie auch die weitere hydrolytische Spaltung dieses letzteren durch die Einwirkung siedender Salzsäure sich unter Abspaltung von Essigsäure vollzieht. *Araki* schrieb dem Chitin die Zusammensetzung $C_{18}H_{30}N_2O_{12}$ zu und formulierte den Abbau desselben über Chitosan zu Glukosamin in die Gleichungen:

$$C_{18}H_{30}N_2O_{12} + 2H_2O = C_{14}H_{26}N_2O_{10} + 2CH_3.COOH$$
$$C_{14}H_{26}N_2O_{10} + 2H_2O = 2C_6H_{13}NO_5 + CH_3.COOH.$$

Die Vorstellung, daß azetylierte Glukosaminkomplexe dem Aufbaue des Chitins zugrunde liegen, fand in dem Umstande eine wichtige Stütze, daß es *Sigmund Fränkel*[2]) und seinen Mitarbeitern gelungen war, durch vorsichtige Spaltung von Chitin mit 70% Schwefelsäure in der Kälte kristallisiertes Monacetylglukosamin $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ (CH.OH)_3 \\ | \\ CH.NH.CO.CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix}$ zu erhalten, (und zwar neben einer amorphen Substanz, die als Monacetyldiglukosamin aufgefaßt wurde). *Fränkel* und *Offer* gelangten zu der Schlußfolgerung, daß das Chitin als ein polymeres Monacetyldiglukosamin aufzufassen sei, dessen Analogie zu anderen hochmolekularen Kohlehydraten (wie z. B. zur Stärke und zum Glykogen) sich auch in seiner Jodreaktion kundgibt.

Nitrochitine. Interessanterweise ergibt sich eine weitere Analogie des Chitins zu hochmolekularen Kohlehydraten aus den Produkten, die bei Einwirkung stärkster rauchender Salpetersäure auf Chitin in der Kälte entstehen. Es treten dabei, wie ich gemeinsam mit *Emil Scholl*[3]) gefunden habe, Salpetersäureester auf, die

1) Araki, Z. f. physiol. Chemie **20**, 498 (1895).

2) S. Fränkel und A. Kelly, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **110**, Abt. IIb, Dez. 1901. Th. R. Offer, Biochem. Z. **7**, 117 (1907).

3) O. v. Fürth und E. Scholl, Hofmeisters Beitr. **10**, 188 (1907).

teilweise in Äther, Benzol u. dgl. leicht löslich sind und Analogien mit den Nitrozellulosen zeigen: Sie verpuffen mit großer Heftigkeit unter Feuererscheinung und spalten den in den Nitrogruppen enthaltenen Anteil ihres Stickstoffes beim Schütteln der schwefelsauren Lösung mit Quecksilber, sowie beim Zusatz von Ferrosulfat in Form von Stickoxyd ab.

Kristallinische Chitosansalze.

Den Abbauversuchen, von denen bisher die Rede war, haftete insofern ein Moment der Unsicherheit an, als sich dieselben auf amorphes Ausgangsmaterial bezogen hatten. Diese Unsicherheit wurde nun aber durch den Umstand beseitigt, daß es mir vor einigen Jahren gemeinsam mit *Russo*[1]) gelungen ist, kristallisierte Chitosansalze darzustellen. Wird gereinigtes Chitosan in verdünnter Salzsäure gelöst und konzentrierte Salzsäure hinzugefügt, so scheidet sich das schwerlösliche Chitosanchlorhydrat zunächst amorph ab. Als ich dasselbe durch Erwärmen in der konzentrierten Säure in Lösung gebracht hatte und nun ganz langsam erkalten ließ, fiel zu meiner freudigen Überraschung das Salz in Form mikroskopischer Kristalle aus, die sich unzersetzt beliebig oft umkristallisieren ließen. Merkwürdigerweise hatte *Hoppe-Seyler* diese Kristalle schon einmal in Händen gehabt, sie aber später irrtümlich für Glukosaminchlorhydrat gehalten.

Die Form derselben ist außerordentlich charakteristisch. Mir sind in der Welt keinerlei Gebilde bekannt, die mit denselben einigermaßen übereinstimmen. Stellen Sie sich vor, daß auf die beiden Flächen einer quadratischen Grundplatte je vier halbe der Länge nach geteilte Eier derart aufgesetzt sind, daß jedem Quadranten ein halbes Ei entspricht. Da die Eihälften in der Mitte nicht ganz zusammenstoßen, bleibt im Zentrum des Gebildes eine tiefe Delle. Betrachtet man dasselbe nun von oben, so bekommt man zunächst den Eindruck, es handle sich um eine tetragonale Pyramide. Bei aufmerksamerer Beobachtung und wechselnder Einstellung des Mikroskops bemerkt man aber, daß die vier vermeintlichen Pyramidenkanten nicht zu einer Spitze zusammenlaufen, daß sich vielmehr in der Mitte eine tiefe Einsenkung befindet. Bei der Betrachtung von der Seite her präsentieren sich die Gebilde als Biskuit- oder Hantelformen. Gelegentlich beobachtete

1) O. v. Fürth und M. Russo, Hofmeisters Beitr. 8, 163 (1906).

ich nun, daß sich diese merkwürdigen Formen in ein Haufwerk winziger, äußerst feiner, leicht gekrümmter Nadeln auflösen, die in ihrem Aussehen an Kommabazillen erinnern. Offenbar sind es eben diese gekrümmten Nädelchen, welche durch eine ganz besondere Art der Aneinanderlagerung die so charakteristischen Gebilde aufbauen.

Die Bindung der Säure in dem Chlorhydrate und in dem ganz analogen Bromhydrate erwies sich als so locker, daß ein Teil derselben bereits beim Trocknen im Vakuum abgegeben wurde. Dagegen gelang es einem meiner Schüler, Herrn *Emil Lenk*[1]), als er die flüchtigen Mineralsäuren durch Schwefelsäure ersetzte, ein stabiles, unzersetzliches, kristallinisches Chitosansalz in guter Ausbeute darzustellen und so eine feste Grundlage für die Konstitutionsermittlung des Chitins zu gewinnen.

Die Untersuchungen *Lenks* ergaben nun, daß das Chitosan, in Übereinstimmung mit den von *Araki* und von *Fränkel* für die Konstitution des Chitins entwickelten Vorstellungen, tatsächlich als ein polymeres Monoacetyldiglukosamin anzusehen ist. Für die Molekulargröße des Chitosans fehlt es vorderhand an festen Anhaltspunkten, da das Chitosansulfat nur in verdünnten Säuren, nicht aber in einer der für eine Molekulargewichtsbestimmung geeigneten Flüssigkeiten löslich ist. Aus dem Schwefelsäurebindungsvermögen des Chitosans (— je vier Stickstoffatomen entsprechend werden drei Moleküle Schwefelsäure aufgenommen—) ergibt sich jedoch, daß mindestens zwei Monacetyldiglukosaminkomplexe in einem Chitosanmoleküle verbunden sein müssen. Die Zusammensetzung des Chitosans ist durch den Ausdruck $(C_{24}H_{50}N_4O_{19})x$ gegeben, und seine hydrolytische Spaltung in Glukosamin und Essigsäure vollzieht sich glatt nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Chitosan}}{(C_{24}H_{50}N_4O_{19})x} + 5xH_2O = \underset{\text{Glukosamin}}{4x(C_6H_{13}NO_5)} + \underset{\text{Essigsäure.}}{2x(CH_3.COOH)}$$

Ob die von *Irvine*[2]) geäußerte, jedoch ganz unzureichend begründete Meinung, derzufolge das Chitin angeblich durch Zusammentritt eines Moleküles Glukosamin mit drei Molekülen

1) E. Lenk, Biochem. Z. **23**, 47 (1909) (ausgef. unter Leitung von O. v. Fürth).

2) J. C. Irvine, Journ. of the Chem. Soc. London **95**, 564 (1909).

Monacetylglukosamin unter Austritt von Wasser entstanden sein soll, mit diesen Befunden vereinbar ist, müssen weitere bereits im Gange befindliche Untersuchungen lehren.

Daß das Chitin ein sehr hohes Molekulargewicht besitzt, wird auch durch den Umstand wahrscheinlich gemacht, daß ein wasserlösliches Derivat, welches *Alsberg* und *Hedblom*[1]) durch langdauernde Behandlung von Limulus-Chitin mit schwacher Salzsäure erhalten hatten, keine sehr merkliche Gefrierpunktserniedrigung gab.

Tunicatenzellulose.

Eine andere, der Kohlehydratreihe angehörige Tegumentsubstanz von allgemeinem chemischen Interesse ist die tierische Zellulose aus den Hüllen der Manteltiere oder Tunicaten. Da die Zellulose von jeher als ein Charakteristikum des Pflanzenreiches galt, hat die in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts fallende Entdeckung, daß die Hüllen der Tunikaten aus Zellulose bestehen, seinerzeit großes Aufsehen erregt. Es war dies mit einer jener Faktoren, welche bei der Beseitigung der starren Grenzmauer, die zwischen Tier- und Pflanzenreich künstlich aufgerichtet worden war, mitgeholfen haben. Die genaueren Kenntnisse der tierischen Zellulose und ihres Abbaues zu Traubenzucker verdanken wir in erster Linie den Arbeiten *E. Wintersteins*[2]). Neuere Untersuchungen von *Abderhalden* und *Zemplén*[3]) lassen keinen Zweifel darüber zu, daß die Tunicatenzellulose mit der Pflanzenzellulose sehr nahe verwandt und möglicherweise sogar identisch ist. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid konnte daraus eine achtfach acetylierte Zellobiose, also ein Doppelzucker, erhalten werden, der einer aus Filtrierpapier dargestellten analogen Verbindung durchaus glich. Es gelang auch, daraus durch Verseifung mit Barytwasser in der Kälte die Zellobiose kristallisiert zu erhalten; dieselbe lieferte ein Osazon, das sich mit jenem aus Pflanzenzellobiose identisch erwies.

Keratine.

Wir wären nunmehr nach Durchwanderung der großen Tier-

1) C. L. Alsberg und C. A. Hedblom, Journ. of biol. Chem. **6**, 483 (1909).

2) E. Winterstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 362 (1893) und Z. f. physiol. Chemie **18**, 43 (1893).

3) E. Abderhalden und G. Zemplén, Z. f. physiol. Chemie **72**, 58 (1911).

kreise der Wirbellosen bei den Wirbeltieren angelangt. Für die Hornsubstanzen[1]) derselben, also die verhornten oberen Schichten der Epidermis, die Haare, Nägel, Hufe, Hörner, das Schildpatt usw., sind die Keratine[2]) charakteristisch. Es sind dies Albuminoide, die durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen verdünnte Säuren und Alkalien, sowie gegen verdauende Fermente ausgezeichnet sind, neben einer intensiven *Millonschen* und Xanthoproteinreaktion eine äußerst starke Schwefelbleireaktion geben und dementsprechend bei der Hydrolyse eine reichliche Cystinausbeute liefern.

Kieselsäuregehalt d. Haare und Federn.

Der Kieselsäuregehalt der Haare und Federn steht offenbar mit der mechanischen Funktion derselben im Zusammenhange. *Drechsel* hat kleinen Mengen einer organischen Siliciumverbindung, die er durch Alkoholäther aus Federn extrahiert hatte, eine besondere physiologische Bedeutung für die Wachstumsvorgänge beigelegt. Nach neueren Untersuchungen[3]) handelt es sich um Kieselsäureester eines oder mehrerer hochmolekularer Alkohole, deren Ursprung wahrscheinlich einfach in dem Bürzeldrüsensekrete zu suchen ist, mit dem sich die Vögel ihre Federn einfetten: Fett vermag kleine Mengen sehr fein verteilter Kieselsäure in Lösung zu halten, bzw. kann bei Filtration der Fettlösungen von dem feinsten kieselsäurehaltigen Staube etwas durchpassieren und dann bei der Kristallisation mechanisch mitgerissen werden.

Die in den Schuppen vieler Knochenfische enthaltenen irisierenden Kristallplättchen bestehen nach *Bethes*[4]) Untersuchungen aus Guanin.

Nach diesem Überblicke über die chemische Zusammensetzung der Tegumentgebilde wenden wir uns nunmehr der Betrachtung der Vorgänge der sich darin vielfach vollziehenden Bildung melanotischer Pigmente zu.

Melanin.

Unter der Bezeichnung »Melanine«[5]) pflegt man eine Reihe

1) **Literatur über Tegumentgebilde der Wirbeltiere:** H. Aron, Handb. d. Biochemie **2**, II, 219—228 (1909).

2) **Literatur über Keratine:** O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl. S. 252—258. (1911).

3) K. Cerny (Med.-chem. Inst. czech. Univ. Prag), Z. f. physiol. Chemie **62**, 296 (1909).

4) A. Bethe, Z. f. physiol. Chemie **20**, 472 (1895).

5) **Literatur über Melanine:** R. Kobert, Wiener Klinik **27**, 99 (1901). V. Ducceschi, Arch. di fisiol. **1**, 621—650 (1904). O. v. Fürth, Vergl.

schwarz oder schwarzbraun gefärbter, durch gewisse gemeinsame Merkmale charakterisierter Pigmente zusammenzufassen, die unter normalen und pathologischen Bedingungen bei Wirbeltieren ebenso wie bei Avertebraten in großer Verbreitung auftreten. Hieher gehören, neben den dunklen Tegumentfarbstoffen, die Pigmente der Chorioideen, der melanotischen Tumoren, des Tintensekretes der Cephalopoden usw.

Alle diese Pigmente sind amorph, stickstoffhaltig und durch ihre Unlöslichkeit in indifferenten Lösungsmitteln und selbst starken Säuren ausgezeichnet. Zur Darstellung derselben hat man die melaninhaltigen Gewebe in der mannigfachsten Weise mit organischen Lösungsmitteln, mit Säuren, Alkalien und verdauenden Fermenten behandelt. Aus dem Umstande, daß es vielen Untersuchern infolge Anwendung ungenügender Reinigungsmethoden überhaupt nicht gelungen ist, ihre Präparate von den hartnäckig anhaftenden Eiweißbeimengungen bzw. -derivaten vollständig zu befreien, erklären sich die außerordentlich bedeutenden Abweichungen zwischen den Werten der in großer Zahl vorliegenden Analysen. Am einfachsten und zweckmäßigsten dürfte es sein, wenn man (— wie ich es bei einer gemeinsam mit *Ernst Jerusalem* ausgeführten Untersuchung[1]) getan habe —) das zerkleinerte melaninhaltige Gewebe einige Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure zerkocht, wobei dasselbe, unter totaler Aufspaltung aller Eiweißsubstanzen, vollständig in Lösung geht, während die Pigmentkörner ungelöst bleiben. Dieselben können nunmehr leicht durch Filtration abgetrennt und durch Behandlung mit Wasser, verdünnter Natronlauge, Alkohol und Äther ausgiebig gereinigt werden. Darstellung

Die Abweichungen der vorliegenden Analysen untereinander bewegen sich innerhalb so weiter Grenzen, daß man nicht einmal daran denken kann, auch nur eine Bruttoformel für die Zusammensetzung des Melanins aufzustellen. Auch ist nicht Schwefel- und Eisengehalt.

chem. Physiol. der niederen Tiere, 93, 368, 528. Jena (1903), Sammelreferat: Zentralbl. f. allgem. Pathol. **15**, 617—641 (1904) und Handb. d. Biochemie **1**, 744—749 (1907).

1) O. v. Fürth und E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **10**, 131 (1907), vgl. auch: R. A. Gortner (Carnegie Institution, Washington), Journ. of biol. Chem. **8**, 341 (1911).

einmal über die Zugehörigkeit des Schwefels und des Eisens zum Melaninmoleküle bisher Einigung erzielt worden.

Was den Schwefel betrifft, liegen einerseits Analysen mit mehr als 10% dieses Bestandteiles vor; andererseits sind wiederum viele Melanine gänzlich schwefelfrei gefunden worden. Man hat das gelegentliche Auftreten von freiem, mit Schwefelkohlenstoff extrahierbarem Schwefel in Epidermoidalgebilden nachgewiesen[1]). *Zdarek* und *von Zeynek*[2]) sahen bei fraktionierter Extraktion von Sarkommelanin mit Ammoniak eine fortschreitende erhebliche Abnahme des Schwefelgehaltes innerhalb der einzelnen Fraktionen. Auch vermochte ich (mit *Jerusalem*) durch eingreifende Behandlung von Hippomelanin (aus Lymphdrüsentumoren von Pferden) mit schmelzendem Kali und mit Oxydationsmitteln den Schwefelgehalt auf einen Bruchteil des ursprünglichen Wertes herabzudrücken. Ich halte daher den Schwefel für keinen wesentlichen Bestandteil der Melanine.

Dem Befunde des Eisens in Melaninen ist insbesondere von Seiten der Histologen die größte Wichtigkeit beigemessen worden: Der größte Teil der morphologischen Melaninliteratur dreht sich nämlich um die Frage, ob die melanotischen Pigmente durch metabolische Zelltätigkeit aus ungefärbten Vorstufen entstehen oder ob sie einfach als Umwandlungsprodukt des roten Blutfarbstoffes aufzufassen seien. Der Nachweis von Eisen in einem Melanin ist vielfach als vollgiltiger Beweis für die letztgenannte Entstehungsart angesehen worden. Es ist daher von um so größerer Wichtigkeit, festzustellen, daß eine Anzahl von Melaninen aus Negerhaut[3]), Chorioidea[4]), sowie aus Tumoren vom Menschen[5]) und vom Pferde[6]) bereits in eisenfreiem Zustande dargestellt worden sind. Ich halte daher das Eisen für den Vorgang der Pigmentbildung ebensowenig für unentbehrlich wie den Schwefel.

Dagegen wäre es immerhin denkbar, daß das (an sich schwefel- und eisenfreie) Melanin oder eine Vorstufe desselben unter Um-

1) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. **4**, 40 (1908).
2) E. Zdarek und R. v. Zeynek, Z. f. physiol. Chemie **36**, 493 (1902).
3) J. C. Abel und W. S. Davis, Journ. of experim. Med. **1**, 361 (1896).
4) Hirschfeld, Z. f. physiol. Chemie **13**, 418 (1889).
5) Berdez und M. Nencki, Arch. f. exper. Pathol. **20**, 346 (1886).
6) O. v. Fürth und E. Jerusalem, l. c. S. 145.

ständen mit reaktionsfähigen schwefel- oder eisenhaltigen Gruppen sekundäre chemische Verbindungen eingehen könnte. Ich glaube allerdings, daß man ganz ebensogut mit der Annahme physikalischer Adsorptionsverbindungen zwischen Kolloiden, die sich gegenseitig zur Ausfällung bringen, auskommen kann.

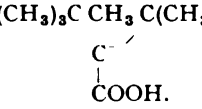
Abbauversuche.

Da die Analyse der Melanine sich als ungeeignet erwiesen hatte, die Konstitution derselben irgendwie aufzuklären, hat man es mit dem Abbaue versucht. Von hydrolytischen Agentien war von vornherein hier gar nichts zu erwarten, da die Melanine selbst von kochender, konzentrierter Salzsäure nicht angegriffen werden. Man mußte also zu noch eingreifenderen Mitteln seine Zuflucht nehmen.

Bei der Kalischmelze entsteht zunächst ein dem Melanin offenbar noch sehr nahestehendes Produkt, die Melaninsäure von *Nencki*[1]), welche in Alkalien leicht löslich, durch Säuren fällbar ist. Bei weitgehender Einwirkung wird das Pigmentmolekül zertrümmert, wobei wenig charakteristische Produkte, wie flüchtige Fettsäuren, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Ammoniak, Pyrrol und Pyridin entstehen. Charakteristischer wäre das (von *Berdez* und *Nencki*[2]) beschriebene) Auftreten kleiner Mengen einer phenolartigen Substanz von saurem Charakter, die in Äther löslich ist und mit Eisenchlorid eine blauschwarze Färbung gibt. Doch sind alle meine Bemühungen, diese Substanz aus sorgfältig gereinigtem Hippomelanin zu erhalten, vergeblich gewesen.

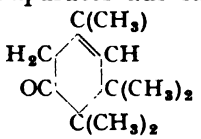
Bei trockener Destillation ist auch nur Pyrrol und Pyridin erhalten worden. Bei energischer Reduktion mit Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium wird das für alle Hämatinderivate charakteristische Hämopyrrol vermißt[3]).

Bei Behandlung eines Pigmentkörpers aus Haaren mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure erhielt *Spiegler* Methyldibutylessigsäure, also eine Substanz von der komplizierten Zusammensetzung



1) M. Nencki und M. Sieber, Arch. f. exper. Pathol. **24**, 17 (1887).
2) l. c.
3) Spiegler, l. c.

Ferner erhielt *Wolf*[1]) durch Brombehandlung eines Pigmentpräparates aus sarkomatöser Leber ein Öl, das er für Xyliton



oder eine verwandte Verbindung hielt. Da es weder mir noch aber auch späterhin *Spiegler*[3]) gelungen ist, bei ganz analogem Vorgange eine dieser Substanzen zu erhalten (wenn nämlich ein Melanin das Ausgangsmaterial gebildet hatte, das durch Vorbehandlung mit rauchender Salzsäure in der Wärme ausreichend gereinigt worden war), erachte ich die erwähnten Befunde als für das Melaninproblem nicht unmittelbar verwertbar.

Durch Oxydation von Hippomelanin mit Wasserstoffsuperoxyd gelingt es leicht, eine klare Lösung zu erhalten, wobei viel Oxalsäure entsteht und mehr als die Hälfte des vorhandenen Stickstoffes in Form von Ammoniak abgespalten wird. Ein nicht unbeträchtlicher Stickstoffanteil ist jedoch von *Rona* und *Rießer* als Guanidin $\overset{NH_2}{\underset{NH_2}{C(NH)}}$ erkannt und in Form des Pikrates sowie der Platinverbindung dieser Base isoliert worden[4]).

Theorie der Melaninbildung.

Die durch Analyse und Abbauversuche hinsichtlich der Natur der Melanine erlangten Aufschlüsse sind also überaus dürftiger Natur. Man ist jedoch auf einem anderen, indirekten Wege zu gewissen Aufklärungen in bezug auf die chemische Natur und Bildung der melanotischen Pigmente gelangt. Ich möchte, zu Ihrer schnelleren Orientierung, vorausschickend bemerken, daß ich die Vorstellung entwickelt habe und vertrete, die Vorgänge physiologischer und pathologischer Melaninbildung könnten in zwei Phasen aufgelöst werden. Zunächst erfolgt, meiner Meinung nach, unter Mitwirkung eiweißspaltender Enzyme die Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Proteinmolekül; sodann vollzieht sich durch die Wirkung oxydativer

1) H. Wolf, Hofmeisters Beitr. **5**, 476 (1904).
2) Fürth und Jerusalem, l. c. S. 143.
3) E. Spiegler, Hofmeisters Beitr. **10**, 253 (1907).
4) P. Rona und O. Rießer, Z. f. physiol. Chemie **57**, 143 (1908); **61**, 12 (1909).

Fermente die Ueberführung dieser zyklischen Komplexe in Melanine.

Ich will nun versuchen, Ihnen auseinanderzusetzen, wie ich zu diesen Vorstellungen gelangt bin.

Chromogene Komplexe im Eiweißmoleküle.

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß das Eiweißmolekül chromogene Komplexe enthält. *Schmiedeberg*[1]) hat nun beobachtet, daß, wenn Eiweißstoffe längere Zeit mit konzentrierten Mineralsäuren erhitzt werden, schwarzbraune, melaninähnliche Produkte zur Abscheidung gelangen. Diese »Melanoidine« liefern bei der Kalischmelze Indol und Skatol. Da *Samuely*[2]) in *Hofmeisters* Laboratorium aus Melanoidinen durch Reduktion auch Pyridin erhalten hatte, zog er den Schluß, daß im Eiweißmoleküle nicht nur (wie *Nencki* angenommen hatte) ein chromogener Komplex enthalten sei, daß vielmehr außer dem Tryptophan (s. o. S. 60) auch andere zyklische Gruppen an der Melanoidinbildung beteiligt sein könnten. Der Umstand, daß die Melanoidinbildung aus Eiweiß ausbleibt, wenn sich die Säureeinwirkung bei gleichzeitiger Reduktion (z. B. bei Gegenwart von Zinnchlorür) vollzieht, deutete darauf hin, daß die Bildung dieser dunkelgefärbten Produkte als ein oxydativer Vorgang zu betrachten sei. Es ist auch schon früher von mir[3]) sowie von *Ducceschi*[4]) gezeigt worden, daß melaninartige Substanzen (Xanthomelanine), die auftreten, wenn die (stark oxydativ wirksame) Salpetersäure Eiweißkörper tiefgreifend verändert, zu den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküles, insbesondere zum Tyrosin in unmittelbarer Beziehung stehen. Auch ist es *Ducceschi* gelungen, eine melaninartige Substanz direkt zu erhalten, wenn er Tyrosin in salzsaurer Lösung einer vorsichtigen Oxydation mit chlorsaurem Kali unterwarf.

Pflanzliche Tyrosinasen.

Die Entdeckung, daß das Tyrosin durch Einwirkung oxydativer Fermente in dunkelgefärbte Produkte umgewandelt werden kann, verdanken wir dem ausgezeichneten französischen

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **39**, 1 (1897).

2) F. Samuely (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. **2**, 388 (1902).

3) O. v. Fürth, Über die Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Habilitationsschr. Straßburg 1899.

4) V. Ducceschi, Rend. d. Accad. dei Lincei, Rom (5) X, 3. März 1901.

Biochemiker *Gabriel Bertrand*. Dieser vermochte (z. T. gemeinsam mit *Bourquelot*) zu zeigen, daß die bekannte Tatsache des Nachdunkelns der Bruchflächen mancher Pilze auf die Umwandlung vorhandenen Tyrosins durch die Wirkung oxydativer Fermente zu beziehen ist. Solche »Tyrosinasen«[1]) sind in verschiedenen Arten von Russula, Boletus und anderen Pilzen, sowie auch (von dem Würzburger Hygieniker *Lehmann*[2])) in vielen Bakterienarten gefunden worden. Auch bei höheren Pflanzen finden sie sich verbreitet, z. B. in Dahlien, Runkelrüben usw.

Was nun das Vorkommen von Tyrosinasen im Tierreiche betrifft, rührt die erste Nachricht über ein solches von *Wilhelm Biedermann*[3]) her, der das Vorkommen einer Tyrosinase im Darminhalte des Mehlwurmes (Tenebrio molitor) nachgewiesen hatte.

Melanose des Insektenblutes.

Vor etwa 10 Jahren habe ich nun in *Hofmeisters* Laboratorium gemeinsam mit *H. Schneider*[4]) eine Untersuchung der »Melanose« des Insektenblutes in Angriff genommen. Die Hämolymphe der Insekten ist nämlich, im Gegensatze zu dem Blute aller anderen Tierklassen, durch die sehr auffallende Eigentümlichkeit ausgezeichnet, daß die farblose oder schwach tingierte Flüssigkeit sich kurze Zeit nach Verlassen des Körpers schwarz färbt. Ich vermochte nun meine Neugierde dahin zu befriedigen, daß diese so seltsame Erscheinung durch die Wirkung einer »Tyrosinase« auf ein im Insektenblute enthaltenes Chromogen bedingt ist. Mit Hilfe der Methode der fraktionierten Salzfällung konnte dieses Enzym unschwer aus dem Blute von Schmetterlingspuppen abgetrennt werden. Eine Tyrosinlösung nahm auf Zusatz desselben erst eine rötliche, dann eine violette, schließlich eine tintig schwarze Färbung an und es kam zu einer Abscheidung dunkler Flocken, bei deren näherer Untersuchung mir die Ähnlichkeit derselben mit den natürlichen Melaninen auffiel.

Diese Beobachtung brachte uns auf den Gedanken, ob nicht etwa, ganz allgemein gefaßt, die Bildung der natürlich

1) **Literatur über Tyrosinasen:** J. H. Kastle, The Oxidases, Hyg. Labor. Bulletin No. 59, Washington, Government Printing Office (1910).

2) K. B. Lehmann und Sano, Arch. f. Hygiene **67**, 99 (1908).

3) W. Biedermann, Pflügers Arch. **72**, 105 (1898).

4) O. v. Fürth und H. Schneider, Hofmeisters Beitr. **1**, 229 (1901).

vorkommenden melanotischen Pigmente auf die Einwirkung einer Tyrosinase auf zyklische Chromogene zu beziehen sei. Falls dieser Gedanke richtig war, mußte man erwarten, in Geweben, in denen eine besonders lebhafte Pigmentbildung sich vollzieht, die Gegenwart von Tyrosinasen nachweisen zu können. Nun gibt es sicherlich kein Organ, in dem sich eine lebhaftere Bildung von Melaninen vollzieht als die Tintendrüse der Cephalopoden[1]). Sind doch diese Tiere, die sogenannten »Tintenfische«, von der Natur mit einem eigenen melaninbildenden Organe ausgestattet worden, dessen tintenartiges (aus einer Suspension von Farbstoffkörnchen bestehendes) Sekret willkürlich entleert werden kann und durch die dunklen Wolken, welche es im Wasser bildet, dazu dient, das Tier den Blicken seiner Verfolger zu entziehen. Die Untersuchung dieser melaninbildenden Drüse auf Tyrosinase mußte also ein experimentum crucis auf die Richtigkeit meiner Vorstellungen über fermentative Pigmentbildung abgeben. Ich bat daher meinen gerade an der zoologischen Station in Triest arbeitenden Freund, den bekannten Zoologen und Entwicklungsmechaniker *Hans Przibram*, die Tintendrüse von Sepien auf die Gegenwart von Tyrosinase hin zu untersuchen. Ich erinnere mich noch lebhaft, daß mir nicht oftmals im Leben eine wissenschaftliche Erkenntnis so viel Freude bereitet hat, wie die Mitteilung *Przibrams*[2]), derzufolge ein durch Verreiben mit Quarzsand bereiteter Auszug aus der Tintendrüse, mit Tyrosinlösung versetzt, bald eine safrangelbe bis orangerote, sehr schöne Färbung angenommen und sodann einen schwarzen Niederschlag abgesetzt hatte. Die Beobachtung des Vorkommens einer Tyrosinase in der Tintendrüse der Cephalopoden ist seitdem von mehreren Seiten her bestätigt worden[3]).

Tyrosinase in d. Tintendrüse der Cephalopoden.

Von hier aus bis zum Nachweise von Oxydationsfermenten in pigmentierten Tegumenten war nurmehr ein

1) **Literatur über das Tintensekret der Cephalopoden:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol., 369—373, Jena 1903. L. Fredericq, Handb. d. vergleich. Physiol., herausgeg. v. Winterstein, **2**, II, 76—85 (1910).

2) O. v. Fürth und H. Schneider, Hofmeisters Beitr. **1**, 241 (1901).

3) C. Gessard, C. R. Soc. de Biol. **54**, 1304 (1908). C. Neuberg, Biochem. Z. **8**, 383 (1908).

Nachweis von Tyrosinasen in pigmentierten Tegumenten.

Schritt. Ein solcher Nachweis ist durch die Untersuchungen von *Dewitz*, *Gessard*, *Phisalix*, *Durham*, *Meirowski* und *Gortner* für die Tegumente von Insektenlarven, Fröschen, Kröten, Säugetieren und Menschen erbracht worden[1]). Es hat sich bei ersteren ein gewisser Parallelismus zwischen dem zeitlichen Auftreten der Tyrosinase und der Pigmentbildung ergeben. Faktoren, welche, wie der Abschluß des Luftsauerstoffes, die Wirkung der Tyrosinase hindern, vermögen auch das Nachdunkeln der Tegumente hintanzuhalten. Bringt man z. B. junge helle Fliegenlarven derart unter Wasser, daß sie nur zum Teile davon bedeckt werden, so wird nur jener Teil des Körpers, welcher sich außerhalb des Wassers befindet, dunkel. Auch mit Öl überzogene Larven bleiben hell, ebenso Tenebriolarven in einer Stickstoffatmosphäre. *Meirowski* fand in pigmentierter menschlicher und tierischer Haut eine Oxydase, die zwar nicht auf Tyrosin, wohl aber auf Suprarenin oxydierend einwirkt.

Nachweis von Tyrosinasen in melanotischen Tumoren.

Der Nachweis einer Tyrosinase in melanotischen Tumoren, der mir (anscheinend infolge mangels an geeignetem Materiale) mißlungen war, ist später von *Gessard*[2]) und anderen erbracht worden. Es scheint, daß mehrfach hydroxylierte Phenole zum Nachweise geringer Mengen von »Tyrosinase« geeigneter sind als das Tyrosin selbst; so hat *Alsberg*[3]) das Brenzkatechin, *Neuberg*[4]) sowie *Jäger*[5]) das Suprarenin zum Nachweise eines oxydativen Fermentes in melanotischen Tumoren benützt. Durch Ausziehen der Pigmenttumoren von Pferden mit physiologischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren des schwer filtrierbaren Extraktes mit Kieselguhr wurden farblose

1) Dewitz, C. R. Soc. de Biol. **54**, 44 (1902), C. Gessard, Compt. Rend. **139**, 644 (1904) und frühere Arbeiten. Phisalix, C. R. Soc. de Biol. **58**, 17 (1903). Durham, Proc. Roy. Soc. **74**, 310 (1905) und Journ. of Physiol. **35**, Proceed. XLVII (1907). E. Meirowski (Hautklinik Neißer, Breslau), Zentralbl. f. Pathol. **20**, 301 (1909). R. A. Gortner (Carnegie Inst. Washington), Journ. of biol. Chem. **7**, 365 (1910); **10**, 89, 113 (1911).

2) C. Gessard, Compt. Rend. **138**, 1086 (1903).

3) C. L. Alsberg, Journ. of med. Research. **16**, 117 (1906).

4) C. Neuberg, Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 95 (1909), Biochem. Z. **8**, 383 (1909).

5) A. Jäger (Frankfurt), Virchows Arch. **198**, 62 (1909).

Fermentlösungen erhalten, die mit Suprarenin eine tiefschwarze Färbung annahmen. *Neuberg* fand ein Melanomferment, das Tyrosin $C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2\text{-}CH.NH_2\text{—}COOH}$ nicht anzugreifen vermochte, dem daraus durch Kohlensäureabspaltung hervorgehenden Oxyphenyläthylamin $C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2.CH_2.NH_2}$ gegenüber wirksam.

Soweit also die Befunde über das Auftreten oxydativer Fermente im Zusammenhange mit der Bildung melanotischer Pigmente.

Meine Vorstellung hinsichtlich des Vorganges der Pigmentbildung setzt nun aber voraus, daß in den melaninbildenden Zellen ein ungefärbtes Chromogen enthalten isf, welches sich eben unter Einwirkung eines sauerstoffübertragenden Katalysators in Melanin umwandelt. Es liegen nun tatsächlich zahlreiche Angaben vor, welche dafür sprechen, daß die Melanine nicht, wie man früher gedacht hatte, aus zugeführtem durch Erythrozytenzerfall freiwerdendem rotem Blutfarbstoffe, vielmehr durch metabolische Zelltätigkeit aus ungefärbtem Materiale entstehen[1]). Hierher gehören, um nur einige Beispiele anzuführen, Beobachtungen von *G. Schwalbe* an der Rückenhaut des Hermelins[2]), von *H. Rabl*[3]) an Dunenfedern des Hühnchens, von *Post*[4]) an Epidermiszellen, von *A. Fischel*[5]) an Salamanderlarven, von *L. Löb*[6]) an weißer Meerschweinchenhaut, die auf schwarze Individuen transplantiert worden war.

Melaninbild. bei hämoglobinfreien Tieren.

Die Angabe, daß das Melanin aus zerfallenden roten Blutzellen entsteht, wird eigentlich schon durch Betrachtung der Leptho-

1) **Literatur, betr. morphologische Beobachtungen über physiologische und pathologische Melaninbildung:** O. v. Fürth, Zentralbl. f. Pathol. **15**, 617—633 (1904).

2) G. Schwalbe, Morphol. Arb., herausgeg. v. G. Schwalbe, **2**, 483 (1893).

3) H. Rabl, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 265 (1894).

4) H. Post, Virchows Arch. **8**, 256 (1894).

5) A. Fischel, Arch. f. mikrosk. Anat. **47**, 471 (1896).

6) L. Löb, Arch. f. Entwicklungsmech. **6**, 1 (1897).

cephaliden widerlegt. Es sind dies kleine Fischchen, die gegenwärtig als Larvenzustände von Aalarten aufgefaßt werden. Diese Tierchen sind so vollkommen durchsichtig, daß man imstande ist, mit ihrem Leibe bedeckte Buchstaben zu lesen. Das Blut der Lepthocephaliden ist merkwürdigerweise farblos und enthält farblose, kernhaltige Blutkörperchen, die genau denjenigen gleichen, die bei anderen Fischen Träger des Hämoglobins sind. Dennoch sind die Lepthocephaliden keineswegs pigmentlos. Sie tragen Reihen schwarzer, aus Pigmentzellen bestehender Punkte am Rücken, und neben dem Darme und sie wären im Wasser fast unsichtbar, wenn nicht ihre schwarzen Augen sie verraten würden.

Es ließen sich ferner leicht unzählige Beispiele für Melaninbildung bei hämoglobinfreien Avertebraten anführen. Die Produktion des Tintensekretes bei den Cephalopoden ist auch ein solches Beispiel, da ja die letzteren kein Hämoglobin, vielmehr das blaue, kupferhaltige Hämocyanin in ihrem Blute führen. Die Trabekeln der Tintendrüse sind zunächst mit farblosen Epithelzellen bedeckt, die sich erst allmählich mit Pigmentkörnern beladen.

Melaninbildung in Tumoren.

In bezug auf die Melaninbildung in pathologischen Neubildungen hat *Ernst Fuchs*[1]) die ältere Auffassung, derzufolge eine Durchtränkung mit ausgetretenem Blutfarbstoffe die Vorbedingung einer Pigmentbildung sein sollte, energisch zurückgewiesen. Jene Art von Pigment, welche in der Nachbarschaft von Blutextravasaten auftreten kann, unterscheidet sich auf den ersten Blick von dem echten, auf metabolischem Wege entstandenen Tumorenmelanine: während das erstere alle Übergangsstufen von gelb zu rot und schwarz zeigen kann, sind schon die jüngsten Melaninkörper schwarz gefärbt. »Es scheint eine Art von Infektion zu existieren«, sagt *E. Fuchs*, »welche von den gefärbten Zellen auf die benachbarten ungefärbten ausgeübt wird, so daß auch die letzteren veranlaßt werden, auf metabolische Art Pigment zu erzeugen. Eine ähnliche Infektion scheint auch die Ursache zu sein, warum die sekundären Knoten in den inneren Organen gefärbt sind. Dieselben entstehen durch Embolie mit Zellen der primären Geschwulst, welche die Zellen der benach-

1) E. Fuchs, Das Sarkom des Uvealtraktes, S. 123, Wien 1882.

barten Organe nicht bloß zur Vermehrung und Bildung von Geschwulstzellen anregen, sondern auf dieselben auch die Fähigkeit übertragen, Pigment zu bilden«. Auch *v. Recklingshausen*, *Birch-Hirschfeld* und eine Reihe anderer hervorragender Pathologen haben sich im Sinne der Annahme einer metabolischen Pigmentbildung ausgesprochen. *Kaposi*[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man bei einem Falle von Melanosarkomatose binnen wenigen Monaten mehrere tausend blauschwarzer Knoten in allen Organen sich entwickeln sieht und (der Schätzung nach) einige hundert Gramm Farbstoff neu entstehen, man gar nicht daran denken kann, diese riesige Pigmentbildung auf zerfallene rote Blutkörperchen zurückzuführen. Offenbar handelt es sich um einen durchaus perversen Stoffwechsel, bei dem das Eiweiß gewissermaßen zugunsten des Farbstoffes liquidiert wird.

Nachweis farbloser Chromogene.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, farblose Pigmentvorstufen in melaninbildenden Zellen direkt auf chemischem Wege zur Anschauung zu bringen. Von den Arbeiten *Meirowskis*[2]) über postmortale Pigmentbildung in ausgeschnittenen Hautstücken habe ich bereits bei früherer Gelegenheit (s. S. 419) gesprochen. Wurden die letzteren mehrere Tage in der feuchten Kammer bei höherer Temperatur gehalten, so erfolgte eine Pigmentbildung, die am ausgesprochensten war, wenn die Haut von dunkelpigmentierten Individuen, bzw. Hautstellen stammte. Ausfall der Nebennierenfunktion soll die Neigung zur postmortalen Pigmentbildung steigern, und es ist immerhin denkbar, daß die bekannte Addisonfärbung durch eine vermehrte Chromogenanhäufung in der Epidermis verursacht ist[3]). *Ernst Fuchs*[4]) fand unter den von ihm operierten zahlreichen Fällen von Chorioidealsarkom ein solches, das nur teilweise pigmentiert, teilweise aber ungefärbt war. Stückchen des ungefärbten Teiles, mehrere Tage im Paraffinofen über Wasser bei 56° gehalten, wurden ganz schwarz, was offenbar so zu erklären ist, daß das in den

1) M. Kaposi, Arch. f. Dermatol. **1891**, 191.

2) Meirowski, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **2**, 438 (1909).

3) H. Königstein, Wiener klin. Wochenschr. **23**, 616 (1910), vgl. auch R. Winternitz (Prag), Arch. f. Dermatol. **107**, 295 (1911).

4) E. Fuchs, Arch. f. Ophthalmol. **77**, 352—353 (1910).

ungefärbten Zellen enthaltene farblose Melanogen eine (durch Wärme, Feuchtigkeit und die Gegenwart katalytisch wirksamer Agentien beschleunigte) Umwandlung in Melanin erfahren hatte.

Durch Silberimprägnation werden unter gewissen Bedingungen nicht nur melanotische Pigmentzellen, sondern auch farblose fötale Zellen gleicher Art geschwärzt, während dieses Vermögen beim Albinismus anscheinend fehlt[1]). Dagegen soll in den Tegumenten albinotischer Ratten durch Behandlung mit Formalin und Wasserstoffsuperoxyd ein Chromogen nachweisbar sein[2]).

Gewinnung pflanzlicher Tyrosinasen.

Man hat sich vielfach bemüht, über die »Tyrosinase« etwas Näheres zu erfahren. Das Studium des Enzyms ist schon deshalb kein ganz leichtes, weil das letztere nicht allzu bequem zugänglich ist. Ich habe dasselbe bei meinen (gemeinsam mit *Jerusalem*[3]) ausgeführten) neueren Untersuchungen vielfach aus Agaricus meleus gewonnen, dem »Hallimasch«, der in Wien im Spätherbste in großen Mengen auf den Markt gebracht zu werden pflegt. Mehrere Kilogramme der Pilze wurden mit Sand verrieben, mit Chloroformwasser extrahiert und die dekantierte Flüssigkeit mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag erwies sich tyrosinasehaltig. Die Fermentlösungen, ebenso wie tyrosinasehaltige Trockenpräparate waren wenig haltbar; auch wird die Tyrosinase schon von Brutofenwärme merklich geschädigt.

Quantitative Bestimmung d. Melanins.

Das Studium der Fermentkinetik der Tyrosinase hatte natürlicherweise die Bedingung zur Voraussetzung, die Menge des in einer Versuchsphase gebildeten Melanins quantitativ zu bestimmen. Ich habe (mit *Jerusalem*) zu diesem Zwecke zwei Methoden ausgearbeitet: Man kann die gebildete Melaninmenge entweder nach Sedimentierung mit Hilfe der Zentrifuge schätzen. Ein unvergleichlich höheres Maß von Genauigkeit und überdies die Möglichkeit, auch sehr geringe Melaninmengen in einer und

1) F. Schreiber und P. Schneider, Münchener med. Wochenschr. **55**, 1918 (1908). E. Bizzozero (Dermatol. Klinik Bern), ibid. **55**, 2140 (1908).

2) G. P. Mugde, Journ. of Physiol. **38**, Proc. Physiol. Soc. 27. March 1909, vgl. auch R. A. Gortner, Amer. Natur. **44**, Aug. 1910, zit. n. Biochem. Zentralbl. **11**, Nr. 280.

3) O. v. Fürth und E. Jerusalem, l. c.

derselben Probe zu verschiedenen Zeiten messend miteinander vergleichen zu können, bot uns die spektrophotometrische Methode. Dieselbe gestattete einen Rückschluß auf die relative Menge des gebildeten Melanins, da ja bekanntlich zwischen der Konzentration einer Farbstofflösung und ihrem Extinktionskoeffizienten für einen bestimmten Spektralbezirk Proportionalität besteht. Auf eine Bestimmung des Absorptionsverhältnisses, welches einen Rückschluß auf die absolute Melaninmenge gestattet hätte, haben wir uns angesichts des Fehlens einer entsprechenden reinen Standardlösung nicht eingelassen. Ob dieser Methode gegenüber ein titrimetrisches Verfahren von *Bach*[1]), welches auf der Tatsache beruht, daß Melanin durch verdünnte Permanganatlösung entfärbt wird, wirklich einen Fortschritt bedeutet, ist mir um so zweifelhafter, als es sich bei dieser Entfärbung des Melanins um einen komplizierten, seinem Wesen nach durchaus unaufgeklärten Vorgang handelt; die größere »Regelmäßigkeit« der gewonnenen Resultate könnte ebensogut in einer geringeren Empfindlichkeit der Methode begründet sein.

Wirkungsweise der Tyrosinasen.

Was den Reaktionsverlauf der Melaninbildung betrifft, zeigen die Kurven, die man erhält, wenn man die Zeit als Abszisse, die gebildete Pigmentmenge als Ordinate aufträgt, einen ganz charakteristischen Verlauf, insofern dieselben nach steilem Anstiege umbiegen und sich asymptotisch der horizontalen Richtung mehr und mehr nähern[2]). Nach *Bach* gehorcht die Melaninbildung der allgemeinen Regel des Massenwirkungsgesetzes, jedoch mit der Abweichung, daß die Aktivität des Fermentes im Verlaufe der Reaktion sich mehr und mehr erschöpft, wodurch eben der charakteristische Kurvenverlauf verursacht wird. Ich stimme mit *Bach* vollkommen in Bezug auf die Annahme überein, daß die Tyrosinasen jener Klasse von Fermenten zuzuzählen sind, welche (nach der Definition von *Bach* und *Chodat*) als Per-

1) Bach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **41**, 216 (1908).

2) Bach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2126 (1906); **41**, 221 (1908); **42**, 594 (1909), vgl. auch Chodat und Staub, Arch. Sciences Phys. Nat. **23**, 265 (1907) (zit. n. Kastle, l. c.). Chodat, ibid. **34**, 178, 23 (zit. Bach). Fürth und Jerusalem, l. c.

oxydasen bezeichnet werden[1]), also den durch Wasserstoffsuperoxyd aktivierbaren Fermenten. Allerdings tritt diese aktivierende Wirkung nur bei geringen Wasserstoffsuperoxydkonzentrationen zutage, während größere Mengen eine Hemmungswirkung entfalten. Von den oxydativen Fermenten im allgemeinen soll erst in einer späteren Vorlesung die Rede sein. Hier möchte ich nur noch einige Punkte hervorheben.

Die Tyrosinase kann in ihrer Wirkung außer durch Wasserstoffsuperoxyd auch durch gewisse Katalysatoren verstärkt werden; so durch Ferrosulfat[2]) und durch kolloidale Edelmetalle[3]). Es sind neuerer Zeit schwere Zweifel in bezug auf die »Spezifizität« der Peroxydasen geltend gemacht worden und es unterliegt keinem Zweifel, daß gewisse künstlich darstellbare chemische Verbindungen durchaus befähigt sind, ganz analoge »Fermentwirkungen« zu entfalten. Ähnliches gilt auch in Bezug auf die Tyrosinasen; so ist das Eisentannat eine Substanz, die sich in gewisser Hinsicht wie ein oxydatives Ferment verhält, im Gegensatze zu anderen Peroxydasen jedoch nicht nur Polyphenole, sondern auch Monophole sowie Tyrosin anzugreifen vermag[4]). Es ist immerhin wichtig, zu betonen, daß den Tyrosinasen ein gewisser Grad von Spezifizität zukommt: Sie sind befähigt, Mono- und Polyphenole[5]) zu oxydieren; so, außer dem Tyrosin, das Brenzkatechin, Suprarenin und die Homogentisinsäure, nicht aber das Phenylalanin, Indol und Prolin. In Betreff der ihnen zugeschriebenen Wirkung auf das Tryptophan ist es zweifelhaft, ob diese nicht auf eine Beimengung von Oxytryptophan zu beziehen sei. Auch tyrosinhaltige Polypeptide[6])

1) **Literatur über Peroxydasen:** A. Bach und Chodat, Sammelreferat, Biochem. Zentralbl. **1**, 417 (1903). A. Bach, Sammelreferat, Biochem. Zentralbl. **9** (1909). Kastle, l. c.

2) Durham, l. c.

3) Foá und Aggazzotti, Giorn. Accad. med. di Torino **13**, 221 (1907).

4) Stöcklin, Compt. Rend. **147**, 1489 (1908).

5) G. Bertrand, Compt. Rend. **145**, 1352 (1908). Neuberg, l. c.

6) E. Abderhalden und Guggenheim, Z. f. physiol. Chemie **54**, 331 (1907); **57**, 329 (1908). Chodat und Staub, Arch. Sciences Phys. Nat. **24**, 172 (1907).

werden von dem Enzyme in ähnlicher Weise unter der Bildung rot und rotbraun gefärbter Produkte und flockiger Melaninniederschläge oxydiert wie das Tyrosin selbst. Versuche *Gessards*, der durch eine immunisatorische Bildung von »Antityrosinase« die Spezifizität der Tyrosinase beweisen wollte, vermochte ich (mit *Jerusalem*) nicht zu bestätigen.

Melanogen im Harne.

Das Melaninproblem bietet dem Physiologen noch eine weitere sehr interessante Seite: die Ausscheidung eines »Melanogens« im Harne, die bei Melanosarkomatose innerer Organe, also bei reichlichem Melaninzerfalle im Stoffwechsel, gelegentlich zur Beobachtung gelangt. Man bemerkt in solchen Fällen, daß der Urin bei Zutritt von Luft und Licht eine schwarze Färbung annimmt, welche Veränderung sich bei Zusatz oxydierender Stoffe (wie Kaliumbichromat und Schwefelsäure, Eisenchlorid u. dgl.) augenblicklich vollzieht[1]).

Es ist *Kobert*[2]) gelungen, durch Injektion alkalischer Lösungen von Tumor- und Sepiamelanin die Ausscheidung eines melanogenhaltigen Harnes zu produzieren. Mir[3]) selbst sind Versuche, durch intravenöse und intraperitoneale Injektion großer Mengen von alkalilöslicher Melaninsäure bei Tieren Melanogenausscheidung künstlich zu erzeugen, fehlgeschlagen. Es liegt dies vielleicht an der Natur des angewandten Melanins.

Kürzlich hat *Hans Eppinger*[4]) im Laboratorium *S. Fränkels* Versuche ausgeführt, um das Melanogen aus dem Harne eines an Melanosarkomatose leidenden Kranken zu isolieren. Dasselbe wurde aus der Fällung mit Merkurisulfat nach Zerlegen, Einengen im Vakuum unter Sauerstoffabschluß usw. schließlich nach Umfällung aus Methylalkohol durch Äther in Form einer aus feinsten Nadeln bestehenden hygroskopischen Kristallmasse erhalten. Die so gewonnene Substanz gab, außer der charakteristischen Dunkelfärbung durch Oxydationsmittel, einige dem Tryptophan eigentümliche Farbenreaktionen sowie die Reaktion von *Thor-*

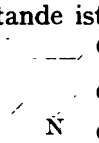
1) **Literatur über Melanogen im Harne:** O. v. Fürth, Zentralbl. f. allgem. Pathol. **15**, 638—640 (1904). R. v. Zeynek, Der Harn. Handb., herausgeg. von C. Neuberg, S. 893—895. J. Springer, Berlin 1911.

2) R. Kobert, Über Melanine. Wiener Klinik **27**, 1901.

3) O. v. Fürth und E. Jerusalem, Hofmeisters Beitr. **10**, 130 (1907).

4) H. Eppinger, Biochem. Z. **28**, 181 (1910).

mählen (d. h. Violettfärbung durch Nitroprussidnatrium und Lauge, die nach Ansäuern mit Essigsäure in ein prachtvolles Blau umschlägt) und lieferte bei trockener Destillation Pyrrol. Die Analyse deutet angeblich auf die Formel $C_6H_{12}N_2SO_4$ hin. Der Schluß, daß es sich um eine N-Methylpyrrolidinoxykarbonsäure handelt, die in Form einer Ätherschwefelsäure vorliegt und an einer sauren Gruppe amidiert ist, erscheint schon angesichts des Mangels von Kontrollanalysen als verfrüht. Das Chromogen scheint sich vom Tryptophankomplexe des Eiweißmoleküls abzuleiten. *Eppinger* hat den Versuch gemacht, durch Verwertung der Nitroprussidreaktion auf kolorimetrischem Wege den Einfluß der Nahrung festzustellen: Während Tyrosin- und Phenylalaninzufuhr ohne Wirkung blieben, vermochte Tryptophanfütterung die Melanogenausscheidung auf das Dreifache zu steigern. Der Befund wird in der Art gedeutet, daß der Organismus nur imstande ist, den Sechsring des Indolkomplexes



im Tryptophan zu zerstören; der Pyrrolring soll erhalten bleiben und schließlich (angeblich nach Methylierung, Hydroxylierung, Paarung mit einer Ätherschwefelsäure und Amidierung) im Harne als Melanogen zum Vorscheine kommen. Sei dem wie immer, so ist — und das ist für uns vorderhand das Interessante — ein Zusammenhang zwischen dem Melanin und dem Tryptophankomplexe im Eiweißmolekül einigermaßen wahrscheinlich geworden. Ein vereinzelter Fall von Melanurie (bei Darmtuberkulose) ohne Vorhandensein eines melanotischen Tumors[1]) erscheint unter diesem Gesichtspunkte nicht vollkommen unverständlich.

Überblicken wir zum Schlusse unserer heutigen Wanderung den langen zurückgelegten Weg, so sehen wir, daß die Gesamtheit der vorliegenden Erfahrungen durchaus zugunsten jener Lehre spricht, welche ich vor Jahren aufgestellt habe: wir dürften also wirklich in der Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Eiweißmoleküle und der fermentativen Oxydation das Wesen der Melaninbildung richtig erfaßt haben. Es

1) J. Gnedza, Deutsche med. Wochenschr. 1908, 1189.

ist lehrreich, daß kürzlich von *Gabriel Bertrand*[1]) der Beweis erbracht worden ist, daß dem Vorgange der Dunkelfärbung des Schwarzbrodes dasselbe Prinzip zugrunde liegt. Aufgabe weiterer Forschungen ist es zunächst, festzustellen, welche von den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküles bei der Melaninbildung die wesentlichste Rolle spielen, und ob auch andere Gruppen bei dem Vorgange mitbeteiligt sind.

1) G. Bertrand et W. Mutermilch, Ann. de l'Inst. Pasteur **21**, 833 (1907).

XXIV. Vorlesung.

Die Geschwülste.

Ich beabsichtige unsere gewebschemischen Betrachtungen mit einem Überblicke der chemischen Seite des Problems der pathologischen Neubildungen zu beschließen. Viele Jahrhunderte lang hatte die wissenschaftliche Erforschung der Geschwülste ausschließlich in den Bahnen morphologischer Betrachtung gewandelt. Das letzte Dezennium hat jedoch, im Anschlusse an den gewaltigen Aufschwung der Immunitätslehre, ein entschiedenes Abschwenken der Tumorforschung nach der chemischen Seite hin mit sich gebracht. Noch hat die chemische Physiologie keinen Grund, auf die hier errungenen Erfolge mit übergroßem Stolze zu blicken; einige Ansätze, einige Hoffnungen sind aber immerhin vorhanden, derart, daß dieser Gegenstand, schon in Anbetracht seiner außerordentlich großen praktischen Wichtigkeit, das Interesse jedes Biochemikers in vollstem Maße verdient. Sie werden nicht von mir erwarten, daß ich das ganze Problem, das ja in seinem ungeheueren Umfange die halbe Pathologie umfaßt, in systematischer Weise vor Ihnen aufrolle. Ich will mich vielmehr darauf beschränken, Ihnen zu erzählen, was eben den Chemiker, von seinem besonderen Gesichtspunkte aus, daran gegenwärtig am meisten interessiert.

Embryonaler Charakter der Tumorzellen.

Manche Pathologen haben den »embryonalen Charakter« der Zellen maligner Neubildungen vielfach betont. Einen recht interessanten Beleg für eine gewisse Berechtigung einer solchen Auffassung glauben nun *Heß* und *Saxl*[1]) kürzlich erbracht zu haben. Man kann, wie *Mawrakis* es getan hat, durch Injektion

1) L. Heß und P. Saxl (Klinik von Noorden, Wien), Beiträge zur Karzinomforschung. Berlin und Wien 1909, Urban u. Schwarzenberg.

von Phosphorwasser in die Gefäße eines ausgeschnittenen Organes die autolytischen Vorgänge innerhalb eines solchen erheblich steigern. Als Folge davon erscheint ein »Verfettungsvorgang«, dessen Wesen darin beruht, daß Fett zwar nicht neugebildet, jedoch aus einer unsichtbaren in eine sichtbare Form übergeführt wird. Diese Fähigkeit zur Ausbildung der »Fettphanerose« (wie man diesen Vorgang auch jetzt wohl bezeichnet) geht nun sowohl malignen Neubildungen als auch embryonalen Organen ab. Letzteres konnte an embryonalen Nieren unter Versuchsbedingungen nachgewiesen werden, welche in den Nieren erwachsener Individuen stets typische »Verfettung« zur Entwicklung brachten.

Umwandlung von Karzinom in Sarkom.

Es wird jedem Menschen, auch wenn er sich noch so modern dünkt und auf seine Aufnahmsfähigkeit neuen Eindrücken gegenüber etwas zugute tut, schwer, sich von Vorstellungen, mit denen er aufgewachsen ist, ganz loszulösen. So wird es uns, denen in unseren medizinischen Lehrjahren die scharfe histologische und genetische Trennung der beiden Haupttypen bösartiger Geschwülste wie ein Dogma eingeprägt worden ist, sicherlich nicht leicht, uns von diesen Vorstellungen ganz loszumachen. Und doch bleibt uns gegenüber Befunden, wie sie zuerst von *Ehrlich* und *Apolant* und dann von vielen anderen[1]) mitgeteilt worden sind, am Ende nicht viel anderes übrig. So hat z. B. *Stahr*[2]) im bindegewebigen Stroma eines Mäusekarzinoms Sarkomentwicklung beobachtet. Die Geschwulst ließ sich durch Impfung weiter übertragen. Die allmählich einsetzende Sarkomentwicklung führte in der dritten Generation zu schnell wachsenden Spindelzellensarkomen mit hoher Impfausbeute. Nach Transplantation scheinbar reiner Sarkome kam es bei zahlreichen Mäusen wieder zur Bildung von Karzinomen, aus denen sich aber später wieder in einzelnen Fällen Sarkome ableiten ließen. Man hat es versucht, sich mit derartigen Befunden durch den Einwand, der erste Tumor sei eine Mischgeschwulst aus Karzinom und Sarkom gewesen, oder die scheinbaren Sarkome müßten als »Granulationsgeschwülste« aufgefaßt werden, abzufinden. Es macht mir aber

1) Bashford und Haaland, L. Loeb, Liepmann, Lewin, Schmorl.

2) H. Stahr (Inst. Lubarsch, Düsseldorf), Zentralbl. f. allgem. Pathol. **21**, 108 (1910).

doch den Eindruck, daß man mit dergleichen Erklärungsversuchen nicht auskommt, und daß man (im Sinne von *Ehrlich* und *Apolant*) eine Reizwirkung heranziehen muß, welche die Krebszellen auszuüben vermögen und welche sie befähigt, Bindegewebselemente und andere normale Zellen zu maligner Entartung zu veranlassen.

Chemische Übereinstimmung zwischen Metastasen u. ihrem Ursprungsgewebe.

Es ist für die Auffassung des Wesens maligner Tumoren von Wichtigkeit, festzustellen, daß die chemischen Vorgänge in den letzteren sich im großen ganzen in derselben Richtung bewegen wie diejenigen in normalen Geweben verwandten Ursprunges. Wäre dies nicht der Fall, so könnte man die vielfach festgestellte Tatsache schwer verstehen, daß metastatische Geschwülste, die sich in irgendeinem Organe entwickeln, spezifische chemische Charaktere aufweisen können, welche jenem Gewebe, in dem der primäre Tumor gewachsen war, eigentümlich sind. So können z. B. Metastasen einer Schilddrüsengeschwulst jodreich sein; solche, die aus der Nebenniere stammen, können Suprarenin, solche aus der Leber Galle, solche aus der Chorioidea Melanin, solche aus der Epidermis Keratin produzieren[1]). Ein hübsches Beispiel dieser Art ist auch das Vorkommen von Nukleohiston in Metastasen aus Lymphdrüsengeschwülsten; nach *Ivar Bang* kann man dieselben daran erkennen, daß ein wässeriger Organextrakt auf Zusatz einiger Tropfen einer Calciumchloridlösung einen Niederschlag gibt, der in einprozentiger Kochsalzlösung wieder verschwindet und es soll so gelingen, von Lymphdrüsen ausgehende Geschwülste von allen anderen Sarkomen zu unterscheiden[2]).

Eiweißzusammensetzung d. Tumoren.

Anschließend ergibt sich die Frage, ob wir Grund haben, dem Gewebe maligner Tumoren in bezug auf seine Eiweißzusammensetzung anderen Geweben gegenüber eine Ausnahmsstellung einzuräumen. Nach *Cramer* und *Pringle*[3]) enthalten schnell wachsende Gewebe, wie Tumoren und fötale Organe, weniger Stickstoff (gemessen in Prozenten der feuchten Substanz) als

1) Vgl. H. G. Wells, Chemical Pathology, 411—413 (1907).

2) J. Bang, Hofmeisters Beitr. **4**, 368 (1903). S. P. Beebe, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 341 (1905).

3) W. Cramer und Pringle, Proc. Roy. Soc. **72**, 307, 315 und Mitteil. am VIII. internat. Physiologenkongreß, Wien, Sept. 1910.

die normalen Gewebe ausgewachsener Individuen. Der verminderte Stickstoffgehalt beruht auf einem verminderten Gehalte dieser Gewebe an Eiweißkörpern, nicht aber an abiureten Substanzen. Schnell wachsenden Zellen kommt also die Fähigkeit zu, mit einer gegebenen Eiweißmenge eine größere Masse von Gewebssubstanz aufzubauen, als es die normalen Zellen zu tun vermögen; daß dagegen ihre Affinität für Ernährungsmaterial abnorm groß sei, kann nicht ohne weiteres behauptet werden.

Daß das »Krebseiweiß« eine besonders beschaffene Eiweißart ist, wurde zwar gelegentlich auf Grund hydrolytischer Spaltungsversuche behauptet (es sollte angeblich besonders reich an Diaminosäuren und arm an Leucin sein), wird aber von anderer Seite bestritten[1]).

Dagegen scheint sowohl in den Tumorpreßsäften als auch in den Ödemflüssigkeiten, in der Aszitesflüssigkeit u. dgl. bei Karzinomatösen das Verhältnis zwischen Albumin und Globulin zugunsten des ersteren verschoben zu sein[2]), was um so auffälliger ist, als z. B. beim Hunger und manchen kachektischen Zuständen das Gegenteil der Fall zu sein pflegt (s. o. S. 244). Sollte sich die von *Moll*[3]) geäußerte Annahme, derzufolge Albumin durch Einwirkung von schwachem Alkali in Globulin übergehen kann, bestätigen, so würde man einer Verschiebung des Mengenverhältnisses zwischen diesen beiden Eiweißkörpern wohl schwerlich eine weittragende Bedeutung zuschreiben können.

Aschenzusammensetzung.

Recht beachtenswert sind Angaben amerikanischer Autoren über die Abhängigkeit der Aschenzusammensetzung maligner Tumoren von ihrer Wachstumstendenz: Schnell wachsende Geschwülste sollen relativ viel Kalium und wenig Calcium enthalten, während eine rückläufige Metamorphose mit einer Kalkanreicherung einhergeht, derart, daß sich in einem zerfallenden Tumor die zehnfache Kalkmenge anhäufen kann. Man hat

1) P. Bergell und Dörpinghaus, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 36. E. Abderhalden und F. Medigreceanu, Z. f. physiol. Chemie **69**, 66 (1910). C. Neuberg, Handb. d. Biochemie **2**, II, 379 (1909).

2) H. Wolff, Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**, 95 (1905) und Med. Klinik **1905**, 306. J. Joachim, Pflügers Arch. **93**, 558 (1903).

3) L. Moll, Hofmeisters Beitr. **4**, 563 (1904).

daran gedacht, diese Erscheinungen mit erregenden Ionenwirkungen im Sinne *Jacques Loebs* in Zusammenhang zu bringen. Es ist mir aber recht zweifelhaft, ob die Kalkanreicherung bei regressiven Veränderungen etwas anderes sei als ein Analogon zu jenen Verkalkungsvorgängen, die wir so außerordentlich oft als Begleiterscheinungen pathologischer Prozesse zu sehen Gelegenheit haben[1]) und die wir als Ausdruck eines besonderen Speicherungsvorganges ansehen dürfen.

Ein lehrreiches Beispiel für einen sich im Tumorgewebe vollziehenden Anreicherungsprozeß ist die von *R. von den Velden*[2]) beobachtete Jodanhäufung in Karzinommassen. Dieselbe ist durch eine im Laboratorium *Rudolf Gottliebs*[3]) an Mäusen mit experimentell erzeugten Karzinomen ausgeführte Untersuchung durchaus bestätigt worden: Nach Zufuhr von Jodkalium fand sich das Gehirn jodfrei, die Leber und das Muskelgewebe jodarm, die Tumorensubstanz (ebenso wie die Haut) dagegen jodreich.

Krebsgift und Kachexie.

Gewissermaßen im Mittelpunkte des ganzen Tumorenproblemes steht die Frage der Kachexie. Es soll ohne weiteres zugegeben werden, daß sich bei klinischer Beobachtung vieler Fälle von Krebskrankheit der Eindruck einer allmählichen Vergiftung des Organismus aufdrängt. Es war daher sicherlich ganz logisch und durchaus natürlich, daß man sich eifrig bemüht hat, die Existenz eines »Krebsgiftes« nachzuweisen. Viel Erfreuliches ist dabei nicht zutage getreten. Das Interessanteste an manchen Untersuchungen dieser Art scheint mir die Naivetät der Autoren zu sein, welche Extrakte und Preßsäfte (womöglich auch noch exulzerierter) Tumoren Tieren injiziert und verschiedene daraus resultierende Krankheitserscheinungen ohne weiteres als spezifische Wirkungen eines Krebsgiftes angesehen haben. In Wirklichkeit müssen selbstverständlich bei derartigen Versuchen etwaige unspezifische Wirkungen von Hämolysinen, Cytotoxinen und gerinnungsbefördernden Agentien, ferner etwa vorhandene bakterielle Infektionen, endlich auch die Erscheinungen der

1) Beebe, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 167 (1905). Clowes und Frisbie, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 173 (1905).

2) R. von den Velden (Med. Klinik Marburg), Biochem. Z. **9**, 54 (1908).

3) M. Takemura (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Z. f. physiol. Chemie **72**, 78 (1911).

Anaphylaxie u. dgl. streng kritisch berücksichtigt werden; also durchwegs Dinge, von denen man auch heute noch nicht allzuviel weiß, früher aber noch viel weniger gewußt hat[1]).

Was nun die »Kachexie« als solche betrifft, findet sicherlich der größte Teil jener Erscheinungen, welche man unter diesem Schlagworte zusammenzufassen pflegt, in Nebenumständen eine ausreichende Erklärung. Insbesondere kommt hier die Funktionsstörung lebenswichtiger Organe infolge der anatomischen Lage der Tumoren, die Wirkung begleitender Entzündungs- und Eiterungsprozesse (Fieber, Appetitlosigkeit) in Betracht, ferner die Rückwirkung von Schmerzen (Schlaflosigkeit) und von profusen oder sich oft wiederholenden Blutungen usw. Der Pathologe *Hansemann*[2]) betont, daß es viele Fälle von Karzinom gibt, z. B. manche nicht exulzerierende Gesichts-, Mamma- und Uteruskrebse, bei denen niemals eine eigentliche Kachexie eintritt. Auch ein so bewährter Kenner des Gebietes, wie *Ferdinand Blumenthal*[3]) steht auf dem Standpunkte, daß abgeschlossene, nicht zerfallene Karzinome lange Zeit vorhanden sein können, ohne Kachexie hervorzurufen. Es ist daher wirklich recht zweifelhaft, ob der Krebs als solcher überhaupt imstande ist, eine Kachexie zu erzeugen und es hat unter diesen Umständen wenig Sinn, nach dem Wesen eines »Krebsgiftes« zu forschen, von dem es höchst zweifelhaft ist, ob ein solches überhaupt existiert.

Stoffwechsel bei Krebskachexie.

Werfen wir nunmehr einen Blick auf die mit der Kachexie einhergehenden Stoffwechselveränderungen, so steht hier der vermehrte Eiweißzerfall im Vordergrunde. Derselbe kann, wie *Friedrich Müller* und andere gezeigt haben, derart sein, daß es vielfach trotz reichlicher Nahrungsaufnahme nicht gelingt, die Patienten im Stickstoffgleichgewichte zu erhalten. Eines der konstantesten Symptome eines malignen Tumors ist ja bekanntlich die fortschreitende Abmagerung. Die Azetonausschei-

1) **Literatur über Krebsgifte und Kachexie:** A. Schmidt, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. **2**, II, 363—379 (1907). F. Blumenthal, Ergebn. d. Physiol. **10**, 367—378, 409—428 (1910). C. Neuberg, Zeitschr. f. Krebsforsch. **10**, 55—74 (1911).

2) v. Hansemann, Zeitschr. f. Krebsforsch. **4**, 565 (1906).

3) l. c. S. 377.

dung und »Demineralisation« (d. h. eine Verarmung des Organismus an Mineralsalzen) kommt sicherlich auch bei anderen kachektischen Zuständen vor. Das gleiche gilt für die gelegentlich beobachtete verminderte Chlorausscheidung im Harne.

Eine vermehrte Urobilinausscheidung findet sich bei Karzinom in der Regel nur dann, wenn es seinen Sitz in der Leber hat. Zuweilen beobachtet man bei Karzinomkranken eine vermehrte Ausscheidung aromatischer Substanzen, insbesondere des Indols und Phenols. Während *Jaffe* und *Ellinger*[1]) und mit ihnen fast alle Biochemiker, wie ich Ihnen schon früher (S. 64) sagte, sich der Meinung angeschlossen haben, daß Fäulnisvorgänge die ausschließliche Quelle des Harnindikans bilden, treten *Blumenthal* und *Lewin* für die Möglichkeit des Entstehens der aromatischen Körper durch vermehrten Eiweißzerfall ein. Auch wird von ersterem darauf hingewiesen, daß starke Indikanurie gerade bei Lebermetastasen beobachtet wird, ohne daß man sagen könnte, was dieselben mit der Darmfäulnis zu tun hätten; man müsse daher erwägen, ob die bei Leberkrankheiten gefundene Vermehrung aromatischer Produkte im Harne nicht sowohl auf einer vermehrten Bildung als vielmehr auf einer verminderten Zerstörung derselben beruhe[2]).

Wenn von einer Seite das Wesen der Krebskachexie und Krebsdisposition mit einer Alkaleszenzzunahme[3]) des Blutserums in Zusammenhang gebracht wird, kann uns dies um so weniger Eindruck machen, als viele andere Beobachter gefunden haben, daß bei Karzinom, ebenso wie bei vielen anderen Kachexien, Acidose, also Alkaleszenzabnahme des Blutes zu konstatieren ist[4]).

Im ganzen müssen wir uns eingestehen, daß bei allem dem herzlich wenig herausgekommen ist.

Mehr Interesse bieten einige neuere Befunde über Änderung der Harnzusammensetzung beim Karzinom.

Ein Teil derselben betrifft die Ausscheidung der Oxyprotein-

1) Vgl. H. Scholz (Inst. Jaffe), Dissert. Königsberg 1903.
2) Vgl. F. Blumenthal, l. c. S. 417—419.
3) B. Moore and E. P. Wilson, Biochem. Journ. **1**, 279 (1906).
4) Vgl. A. Schmidt, l. c. S. 368.

säuren. Diese seinerzeit von *Bondzynski* und *Gottlieb* aus dem Harne dargestellten Substanzen, von denen ich Ihnen in einer späteren Vorlesung Ausführlicheres zu erzählen beabsichtige, werden als stickstoff- und schwefelhaltige, anscheinend hochmolekulare Oxydationsprodukte von Eiweißkörpern aufgefaßt. *W. Ginsberg*[1]) hat in dem meiner Leitung unterstehenden Laboratorium ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung jener Stickstofffraktion des Harnes ausgearbeitet, welche die Oxyproteinsäuren umfaßt, d. i. jene Substanzen von saurem Charakter, welche durch Quecksilberazetat fällbar sind und in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Barytsalze geben. Es zeigte sich, daß die Menge der Oxyproteinsäuren im Harne recht beträchtlich ist und diejenige aller anderen stickstoffhaltigen organischen Harnbestandteile, mit Ausnahme des Harnstoffes, übertrifft. Es besteht eine hochgradige Konstanz des Verhältnisses zwischen Eiweißzerfall und Oxyproteinsäurenausscheidung. In den untersuchten normalen Menschenharnen entfielen etwa 3 bis 5% des gesamten Stickstoffes auf die Oxyproteinsäurenfraktion; auch im Hungerzustande und unter pathologischen Verhältnissen verschiedener Art wurde eine namhafte Verschiebung dieser Relation nicht wahrgenommen; zu ähnlichen Resultaten sind auch *Bondzynski*, *Dombrowski* und *Panek*[2]) gelangt. *Salomon* und *Saxl*[3]) haben nun gefunden, daß diese Relation bei Karzinomatösen (ebenso wie auch bei Graviden) zugunsten der Oxyproteinsäuren verschoben ist. Dieses zweifellos beachtenswerte Resultat ist insofern schwer zu beurteilen, als die Methodik der quantitativen Oxyproteinsäurenbestimmung einstweilen noch an erheblichen Mängeln leidet. Geht man z. B. so vor, wie es *Ginsberg* getan hat, so werden erst durch Baryt- und Kohlensäurebehandlung des Harnes alle durch Baryt aus wässeriger Lösung unmittelbar fällbaren Substanzen beseitigt; sodann wird zum dünnen Syrup eingeengt und dieser mit äther-

Oxyproteinsäurenausscheidung beim Karzinom.

1) W. Ginsberg, Hofmeisters Beitr. **10**, 411 (1907).

2) St. Bondzynski, St. Dombrowski und K. Panek, Z. f. physiol. Chemie **56**, 83 (1905).

3) H. Salomon und P. Saxl, Beitr. z. Karzinomforsch. (Klinik von Noorden), Wien 1910.

haltigem Alkohol gefällt. Die nunmehr ausfallende »Barytfraktion« enthält die Gesamtheit der Oxyproteinsäuren und wird weiter verarbeitet. *Salomon* und *Saxl* haben nun dieses Verfahren in der Art modifiziert, daß sie vor Fällung der Barytfraktion (anstatt zum »dünnen Syrup«) nur bis auf ein Volumen von 40 bis 50 ccm einengten. Sie finden nun, daß beim nicht karzinomatösen und nicht schwangeren Organismus höchstens zwei Prozent des Harnstickstoffes auf Oxyproteinsäuren entfallen, während *Ginsberg* und die genannten polnischen Autoren weit höhere Normalwerte gefunden haben. Tatsächlich scheinen mir die Dinge so zu liegen, daß man, wenn man vor Ausfällung der Barytfraktion zu wenig einengt, Gefahr läuft, einen Teil der Oxyproteinsäuren zu verlieren; engt man aber zuviel ein, so besteht wiederum die Gefahr, daß der ausfallende Syrup vielleicht Harnstoffreste in sich einschließt, deren Stickstoff dann unrechtmäßigerweise den Oxyproteinsäuren zugerechnet wird. Man wird also gut tun, mit dem definitiven Urteile über diese Dinge zu warten, bis die Methodik über derartige Schwierigkeiten hinausgelangt ist und dies umsomehr, als die von *Salomon* und *Saxl* beim Karzinom gefundenen Abweichungen von der angeblichen Norm sich immerhin innerhalb recht bescheidener Grenzen halten.

Neutralschwefel.

Zugunsten der Annahme, daß bei Karzinomatösen die Menge gewisser »Eiweißschlacken« im Harne vermehrt ist, sprechen ganz entschieden Beobachtungen über den »Neutralschwefel«. Unter dieser Bezeichnung pflegt man die Gesamtheit der schwefelhaltigen Substanzen zu verstehen, die außer der freien und gepaarten Schwefelsäure im Harne vorkommen; hierher gehören aber (neben den Salzen der unterschwefeligen Säure und des Rhodanwasserstoffes, dem Taurin und dem Cystin) vor allem die Substanzen der Oxyproteinsäuregruppe.

Weitaus der Hauptanteil des Neutralschwefels entfällt auf die letzteren, derart, daß die Bestimmung dieser Schwefelfraktion als ein Maß für die Ausscheidung der Proteinsäuren im Harne angesehen werden kann. Wie *M. Weisz*[1]) im Wiener physiolo-

1) M. Weisz (Wiener physiol. Inst. ausgef. unter Leitung von O. v. Fürth), Biochem. Z. **27**, 201 (1910).

gischen Institute gefunden hat, stammt die Gruppe der den Neutralschwefel zusammensetzenden Substanzen teils aus dem Nahrungs-, teils aus dem Organeiweiß und zwar liefert das letztere verhältnismäßig mehr davon als das erstere. Dementsprechend wird bei Zuständen, die mit vermehrtem Organeiweißzerfalle einhergehen, der Neutralschwefel in relativ vermehrter Menge ausgeschieden. So geht z. B. die Lungentuberkulose in ihren schweren Stadien mit einer Erhöhung der Neutralschwefelwerte einher. Die höchsten relativen Werte wurden jedoch beim Karzinom beobachtet, was vielleicht damit zusammenhängen könnte, daß bei dieser Affektion eine stark verminderte Nahrungsaufnahme mit einem sehr intensiven Zerfalle von Gewebseiweiß Hand in Hand geht.

Leicht oxydabler Anteil des Neutralschwefels.

Salomon und *Saxl*[1]) sind nun weiterhin auf den Gedanken gekommen, einen leichter angreifbaren Anteil des Proteinsäureschwefels vorsichtig »herauszuoxydieren«, und sie glauben, die Schätzung des leicht oxydablen Anteiles des Neutralschwefels als praktisch brauchbare Karzinomreaktion verwerten zu können. Es werden dabei zunächst die Phosphate und Sulfate durch Barytmischung entfernt, sodann die gepaarten Schwefelsäuren durch Kochen mit Salzsäure gespalten. Nach Beseitigung des neuerlich ausgefallenen Baryumsulfats wird mit Wasserstoffsuperoxyd unter bestimmten Bedingungen oxydiert, wobei neuerlich ein Schwefelanteil in Form von Baryumsulfat zur Abscheidung gelangt. Die Menge desselben wird nach der Reichlichkeit oder Spärlichkeit des in einem Spitzglase sedimentierten Niederschlages grob abgeschätzt.

Eine Nachprüfung dieser Angaben unter Verwertung des Krankenmateriales der Kliniken *Ortner*[2]) und *Eiselsberg*[3]) (wobei die Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd teilweise durch Permanganat ersetzt wurde) hat im ganzen die Befunde betreffend die vermehrte Ausscheidung eines leichter oxydablen

1) H. Salomon und P. Saxl (Klinik von Noorden, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 449.

2) R. Kaldeck (Klinik Ortner, Wien), Wiener med. Wochenschr. **1911**, 1682.

3) E. E. Przibram (Klinik von Eiselsberg, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1911**, 1235.

Anteiles des Neutralschwefels beim Karzinom bestätigt, insofern etwa 60% der Fälle positive Reaktion gaben. Auch bei Sarkomen findet sich oft eine positive Reaktion. Die Reaktion ist aber sicherlich nicht spezifisch, da auch nicht karzinomatöse Individuen, z. B. Tuberkulöse, dieselben ziemlich häufig geben.

Vermehrte Ausscheidung von Eiweißschlacken.

Außer den Oxyproteinsäuren sollen auch die Polypeptide im Harne beim Karzinom vermehrt sein[1]). Die Menge derselben kann, wie ich Ihnen bei anderer Gelegenheit genauer auseinandersetzen werde, durch Formoltitration (nach *Henriques* und *Sörensen*) vor und nach Hydrolyse des Harnes ermittelt werden. Eine Vermehrung der Polypeptide im Harne ist auch bei schweren Leberaffektionen, bei Gravidität[2]) usw. gefunden worden.

Es sei hier daran erinnert, daß schon vor zwei Dezennien *Toepfer* unter Leitung von *Ernst Freund* gefunden hat, daß der »Extraktivstickstoff« des Harnes, welcher resultiert, wenn wenn man die für Harnstoff, Harnsäure und Ammoniak gefundenen Stickstoffwerte vom Gesamtstickstoff subtrahiert, bei Karzinomatösen eine sehr erhebliche Steigerung erfährt[3]).

Es hat ferner *Salkowski* im Anschluß an die Arbeit von *Salomon* und *Saxl* daran erinnert, daß (nach Beobachtungen, die er schon vor längerer Zeit mitgeteilt hat) bei Karzinomkranken die alkoholunlösliche Stickstofffraktion in ihrer Relation zum Gesamtstickstoff erhöht ist[4]). *Salkowski*[5]) hat ferner den durch Schwermetalle (wie Bleisubazetat, Zinksalze) fällbaren Anteil des Harnstickstoffes bestimmt und beim Karzinom erheblich vermehrt gefunden; doch handelt es sich auch hier sicherlich um keinen für die Krebskrankheit durchaus charakteristischen Befund[6]). Sowohl bei den

1) F. Falk, H. Salomon und P. Saxl (Klinik von Noorden), Med. Klinik **1910**, 510.

2) F. Falk und Hesky, Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 261 (1910). G. Ascoli und F. de Grazia, Berliner klin. Wochenschr. **1901**, 1009 (Erhöhung des Monoamino-N. bei Störungen der Leberfunktion).

3) G. Töpfer (Labor. E. Freund), Wiener klin. Wochenschr. **1902**, 48.

4) E. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. **1910**, 533.

5) E. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. **1910**, 2297. Kojo (Labor. von Salkowski), Z. f. physiol. Chemie **73**, 416 (1911).

6) O. Groß (Med. Klinik Steyrer, Greifswald), Med. Klinik **1911**, Nr. 20, 778.

durch Alkohol als durch Schwermetalle fällbaren stickstoffhaltigen Substanzen dürften hauptsächlich kolloidale, vermutlich einem unvollkommenen Eiweißabbau entstammende Substanzen in Betracht kommen[1]).

Fassen wir nunmehr alles, was die Untersuchungen in Bezug auf Neutralschwefel, Oxyproteinsäuren, Polypeptide, durch Alkohol und Schwermetalle fällbare Substanzen für das uns interessierende Problem ergeben haben, unter einem gemeinsamem Gesichtspunkte zusammen, so können wir soviel sagen, daß die Karzinomkachexie mit einer vermehrten Ausscheidung von »Eiweißschlacken« einherzugehen pflegt. Doch ist dies nichts für das Karzinom Pathognomonisches, vielmehr hängen dergleichen Erscheinungen offenbar mit gewissen, durch Nebenumstände bewirkten Stoffwechselstörungen zusammen, wie sie auch bei anderen mit starkem Eiweißzerfalle einhergehenden Kachexien, bei der Gravidität, bei Leberschädigungen u. dgl. vorkommen. Die Auffindung einer für das Karzinom durchaus oder auch nur einigermaßen spezifischen, diagnostisch verwertbaren Harnreaktion gehört also nach wie vor in das Bereich der frommen Wünsche. Doch stehe ich nicht an, auch die Erkenntnis obigen Sachverhaltes immerhin als einen greifbaren Fortschritt zu bezeichnen.

Fehlen freier Salzsäure im Magensafte.

Ich möchte noch eine Seite der beim Karzinom auftretenden Stoffwechselanomalien berühren, nämlich die Veränderungen in der Zusammensetzung des Magensaftes. Das Fehlen der freien Salzsäure im Magensafte wird mit Recht als ein Frühsymptom des Magenkrebses angesehen[2]). Man war früher allgemein der Ansicht, es handle sich dabei ausschließlich um eine Verminderung der Salzsäureausscheidung im Magen, während man in neuerer Zeit dahinter gekommen ist, daß auch die Bindung der Salzsäure durch Bestandteile des Mageninhaltes wesentlich in Betracht gezogen werden muß. Die Versuche, eine

1) Vgl. N. Murachi (Klinik von Noorden), Beitr. z. Karzinomforsch. H. 3 (1911), siehe dort die Literatur.

2) **Literatur über Einfluß des Karzinoms auf die Magenverdauung:** A. Schmidt, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 356—360 (1907).

Verminderung der Säuresekretion durch eine Alkaleszenzzunahme des Blutes zu erklären, sind, wie ich Ihnen schon sagte, meiner Meinung nach ziemlich problematischer Natur[1]). Daß in vielen Fällen ein Katarrh der Magenschleimhaut eine wesentliche Rolle spielt, kann wohl nicht bestritten werden; andererseits wird aber auch betont, daß sich ein solcher Katarrh nicht früh genug entwickelt und nicht schnell genug ausbreitet, um das Fehlen freier Säure im Anfangsstadium der Entwicklung zirkumskripter Tumoren ausreichend erklären zu können. Daß auch Karzinome, die außerhalb des Magens sitzen, zu einem Versiegen der Säuresekretion führen können, wird uns insofern nicht wundern dürfen, als wir wissen, daß diese Erscheinung bei den verschiedensten schweren Krankheiten, bei Kachexien und Anämien häufig vorkommt. Was die Neutralisation der bereits ausgeschiedenen Salzsäure betrifft, kommt dabei ihre Bindung durch stark alkalischen, von der Oberfläche des Magenkrebses abgesonderten Geschwulstsaft in Betracht[2]). Als *Stähelin* Krebskranken in den nüchternen Magen nach vorausgegangener sorgfältiger Reinigung desselben eine gewisse Menge verdünnter Salzsäure eingeführt hatte, fand er einen großen Teil derselben schon nach kurzer Zeit durch alkalischen Saft neutralisiert[3]). Bekanntlich exulzerieren Magenkarzinome sehr schnell; im Magensaft auftretende Nukleoalbumine können zerfallenden Zellen entstammen und zwar soll der bei der *Salomonschen* Magenkarzinomprobe auf Zusatz von *Eßbachschem* Reagens entstehende Niederschlag zum größten Teile aus solchen (sowie aus Purinbasen) bestehen. Derartige Eiweißsubstanzen können offenbar bei der Bindung der Salzsäure beteiligt sein[4]).

Auf Grund der Arbeiten *Friedrich Müllers*[5]) und seiner Schüler

1) B. Moore, W. Alexander, R. E. Kelly and H. Roaf, Biochem. Journ. **1**, 274 (1906).

2) Vgl. O. Reißner, Zeitschr. f. klin. Med. **44**, 71 (1902), vgl. dort die **Literatur.**

3) Vgl. A. Schmidt, l. c. S. 35.

4) K. Reicher (Klinik A. Schmidt), Arch. f. Verdauungskr. **12**, 207 (1906).

5) Vgl. Ch. P. Emerson, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**, 415 (1902).

sowie der gleich zu erörternden Vorstellungen könnte man aber auch daran denken, daß die Verdauung im Magen bei Vorhandensein eines Karzinoms weiter geht als im normalen Magen, und daß die fortschreitende Zerlegung der Proteide in Polypeptide und Aminosäuren die Menge der freien, die Salzsäure bindenden Aminogruppen vermehrt, dadurch aber auch gleichzeitig die Menge der freien Salzsäure herabsetzt.

Die hämolytische Wirkung des Magensaftes beim Karzinom ist durchaus keine so geheimnisvolle Sache, als es auf den ersten Blick den Anschein hat. Die hämolytisch wirksame Substanz dürfte nämlich nichts anderes als Ölsäure sein, welche dem Fette des zerfallenden Karzinomgewebes entstammt, wie denn überhaupt aus dem Fette zerfallender Organe hämolytisch aktive Substanzen mehrfach isoliert werden konnten[1]).

Autolyse und Heterolyse in Tumoren.

Dasjenige, was die »Bösartigkeit« eines malignen Neoplasmas ganz besonders charakterisiert, ist das infiltrative Wachstum desselben. Dieses ist es ja eben, welches ihr schrankenloses und unbarmherziges Fortschreiten auf Kosten der umgebenden Gewebe bedingt. Wenn ich nicht irre, rührt der Gedanke, das infiltrative Wachstum könnte mit der Tätigkeit eines proteolytischen Fermentes, welches die umgebenden Gewebe auf dem Wege der Verdauung zerstört, zusammenhängen, von *Friedrich Müller* her. Es ist seitdem eine ziemlich große Zahl einschlägiger Beobachtungen bekannt geworden, welche an das (seinerzeit von *Salkowski* begründete) Studium der Selbstverdauung in den Geweben anknüpfen. Nach dem Vorgange *Martin Jacobys* muß man bei den eiweißverdauenden Gewebsfermenten zwischen »Autolyse« und »Heterolyse« unterscheiden, je nachdem dieselben ihre Wirkung in Bezug auf das Eiweiß desselben Organes oder anderer Gewebe äußern. Es liegen nun zahlreiche Angaben darüber vor (unter welchen diejenigen von *E. Petry*, von *F. Blumenthal*, *C. Neuberg* und ihren Mitarbeitern, von *Abderhalden*, sowie Untersuchungen aus der Klinik von *Friedrich Müller* im Vordergrunde stehen), denen zufolge sowohl die Autolyse als auch die Heterolyse in karzinoma-

1) Küllmann, Berliner klin. Wochenschr. **1904**, 190. E. Grafe und W. Röhmer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 597 (1910).

tösen Neubildungen und Exsudaten der Norm gegenüber gesteigert sein soll. Diese erhöhte eiweißabbauende Tendenz macht sich unter Umständen nicht nur gegenüber nativen Eiweißkörpern, sondern auch gegenüber Albumosen, Peptonen (z. B. Seidenpepton) und Polypeptiden (z. B. Glycyltryptophan) geltend[1]).

O. Neubauer und *H. Fischer* haben vorgeschlagen, das Vorkommen eines peptidspaltenden Fermentes im Magensafte zur Frühdiagnose des Magenkarzinoms zu verwenden und zwar dient ihnen zu diesem Zwecke das Glycyltryptophan. Dasselbe wird durch karzinomatösen Magensaft (nicht aber durch Pepsin) gespalten und es läßt sich der Nachweis des abgespaltenen zyklischen Komplexes durch die Farbenreaktion mit Brom leicht erbringen.

Diesen positiven Angaben gegenüber stehen andere Befunde, insbesondere diejenigen von *Heß* und *Saxl*[2]) aus *v. Noordens* Klinik, diejenigen von *Kepinow*[3]) aus dem Heidelberger Krebsinstitute, endlich die von *Lieblein*[4]) aus dem Laboratorium *v. Zeyneks*, denen zufolge es nicht angängig sein soll, der Krebszelle eine stärkere oder anders geartete proteolytische Wirksamkeit zuzuschreiben als normalen Zellen; die autolytischen Vorgänge sollen in Karzinomen nicht mit größerer Intensität vor sich gehen als in anderen Organen von gleichem Zellreichtum; es wäre daher auch nicht möglich, die Malignität von Tumoren mit Vorgängen dieser Art in Beziehung zu bringen. Gegen alle diese Einwände

1) E. Petry, Hofmeisters Beitr. **2**, 94 (1902). Ch. P. Emerson, l. c. F. Umber, Münchener med. Wochenschr. **1902**, Nr. 28. H. Eppinger, Zeitschr. f. Heilk. (Abt. f. innere Medizin) **25**, 378 (1904). J. Baer, Kongr. f. innere Med. **1905**, 221. F. Blumenthal und H. Wolff, Med. Klinik **1**, Nr. 5 (1905). F. Blumenthal, E. Jacoby und C. Neuberg, ibid. **1909**, Nr. 42. O. Neubauer und H. Fischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 491 (1909). E. Abderhalden, A. H. Koelker und F. Medigreceanu, Z. f. physiol. Chemie **62**, 145 (1909). S. Yoshimoto, Biochem. Z. **22**, 299 (1901). Jensen, Zeitschr. f. Krebsforsch. **7**, 279 (1909).

2) L. Heß und P. Saxl, Beitr. z. Karzinomforsch. **1**, H. 1 (1909) und Wiener klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 33.

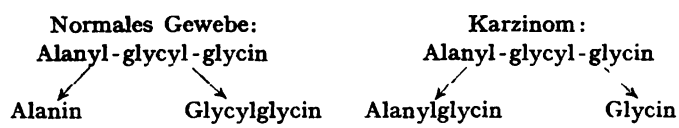
3) L. Kepinow, Zeitschr. f. Krebsforsch. **7**, 517 (1909).

4) V. Lieblein (Med.-chem. Inst. Prag), Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, H. 3 (1910).

halten jedoch *Blumenthal* und *Neuberg*[1]) ihre Befunde durchaus aufrecht und verfechten die Meinung, die Frage der abnormen enzymatischen Prozesse in Tumoren sei im positiven Sinne völlig geklärt. Hier stehen sich also die Meinungen schroff gegenüber. Die Sache scheint mir ungefähr so zu liegen, daß die Tatsache einer unter gewissen Umständen und in manchen Tumoren der Norm gegenüber gesteigerten Proteolyse angesichts der zahlreichen positiven Befunde nicht wohl bezweifelt werden kann. Dagegen erheben sich sehr gewichtige Zweifel in bezug auf die Frage, ob diese Erscheinung irgend etwas mit der Malignität der Tumoren zu tun habe und ob sie nicht vielleicht auf ganz nebensächliche Umstände zurückzuführen sei.

Atypische Polypeptidspaltung.

Es ist nun für die uns interessierende Frage von besonderer Bedeutung, daß *Abderhalden*[2]) gemeinsam mit seinen Mitarbeitern es versucht hat, darüber ins klare zu kommen, ob der Eiweißabbau in der Krebszelle wirklich ein atypischer sei. Er verglich zu diesem Zwecke die Einwirkung des Preßsaftes aus normalen Geweben und aus Tumoren auf ein Polypeptid von genau bekannter Zusammensetzung, das d-Alanyl-glycyl-glycin, und zwar geschah dies durch polarimetrische Beobachtung. Diese gestattete in diesem Falle (wo das optische Verhalten der in Frage kommenden Abbauprodukte genau bekannt war), aus der Beobachtung der Veränderung des Drehungsvermögens Rückschlüsse auf die Richtung der sich abspielenden Spaltungsvorgänge zu ziehen. Es ergab sich nun, daß sich der Abbau durch normales Gewebe und durch Karzinomgewebe nach einem verschiedenen Schema vollzieht:



1) F. Blumenthal und C. Neuberg, Zeitschr. f. Krebsforsch. **10**, 246 (1911). C. Neuberg, ibid. **10**, 60 (1911), vgl. dort die **Literatur.**

2) E. Abderhalden und P. Rona, Z. f. physiol. Chemie **60**, 415 (1909). E. Abderhalden, A. H. Koelker und F. Medigreceanu, ibid. **62**, 145 (1909). E. Abderhalden und F. Medigreceanu, ibid. **66**, 265 (1910). E. Abderhalden und L. Pinkussohn, ibid. **66**, 277 (1910). E. Abderhalden, Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, 266 (1910).

Der Befund eines atypischen Abbaues von Peptonen erwies sich zwar als kein konstanter; immerhin ist er aber als ein Hinweis darauf angesehen worden, daß der Stoffwechsel in einer Karzinomzelle möglicherweise anders geartet sei als in einer normalen Zelle. Jedenfalls wäre aber eine Klärung des Sachverhaltes durch weitere Verfolgung des eingeschlagenen Weges dringend erwünscht.

Beziehung heterolytischer Fermente zur Krebskachexie

Sie sehen also, daß die Frage, ob eine Steigerung der Autolyse zum Wesen der malignen Neubildung gehört, vorderhand durchaus strittiger Natur ist. Noch viel strittiger aber ist die Frage, ob aus Krebsgeschwülsten Stoffe in die Zirkulation gelangen können, welche imstande sind, den autolytischen Abbau auch fernliegender Gewebe zu verstärken und so den Eintritt der Krebskachexie herbeizuführen. — Und so wäre ich denn — nolens, volens — glücklich wieder bei der Frage des »Krebsgiftes« angelangt.

Ferdinand Blumenthal[1]) hat die Intensität autolytischer Vorgänge in der Lunge von Individuen, die an Krebs und anderen Affektionen gestorben waren, miteinander verglichen und dieselbe im ersteren Falle meist erhöht gefunden. Er meint, eine Verstärkung der Gewebsautolyse scheine beim vorgeschrittenen Krebskranken etwas Konstantes zu sein. Selbst wenn wir die Richtigkeit dieser Tatsache (die zu ihrer Sicherstellung noch eines ausgedehnten Beobachtungsmateriales bedarf) annehmen wollen, müssen wir uns klar machen, daß eine Verstärkung der Gewebsautolyse in Organen, die nicht selbst Sitz der pathologischen Neubildung sind, durch eine sehr große Zahl der verschiedensten Möglichkeiten verursacht sein könnte; (z. B. durch Änderungen der Blutalkaleszenz, der Aschenzusammensetzung des Blutes usw.). Als eine von ungezählten Möglichkeiten (aber auch als nichts anderes) erscheint vorläufig meines Erachtens die Hypothese, derzufolge diese vermehrte Autolyse durch Übertritt verdauender Fermente aus dem Tumor in das Blut veranlaßt sein soll.

Blumenthal[2]) ist allerdings der Meinung, »das Vorhandensein

1) l. c. S. 376—387, 395—399.
2) l. c. S. 397.

eines organeiweißspaltenden Fermentes in der Krebszelle könne uns erklären, warum auch bei solchen Krebsen, bei denen es nicht zu einer großen Ausdehnung der Geschwulst oder zu einer Metastasenbildung kommt, frühzeitig Kachexie eintritt; denn es bedarf nur der fortwährenden Resorption dieses Fermentes, damit Eiweiß in größeren Mengen abgebaut wird«. Er betont aber gleichzeitig, es liege ihm fern, behaupten zu wollen, daß dieses Ferment in jedem Falle von Kachexie dieselbe allein hervorbringt. Das Krebsferment ist für ihn nur ein Faktor, der bei der Krebskachexie eine wichtige Rolle spielt und keineswegs die alleinige Ursache der Krebskachexie. Ebenso hält es *Neuberg* für sehr wahrscheinlich, daß den heterolytischen Fermenten eine Bedeutung für das Zustandekommen der Krebskachexie zukommt.

Man hat dieser Auffassung gegenüber geltend gemacht, daß, wenn dieselbe zu Recht bestünde, bei der Auflösung eines Karzinoms unter der Einwirkung von Röntgenstrahlen oder von Radium eine Kachexie infolge Überschwemmung des Körpers mit Fermenten zustande kommen müßte. *Blumenthal* erwidert darauf, er habe wirklich den Eindruck, als ob eine solche Auflösung einer Neubildung bei größeren Tumoren auf den allgemeinen Körperzustand ungünstig und zwar im Sinne einer Abmagerung einwirke. Das eben Gesagte dürfte übrigens genügen, um Ihnen klar zu machen, wieweit wir hier noch vom klaren Begriffe entfernt sind.

Wirkung des Radiums auf die Autolyse.

Eine unmittelbare Wirkung autolytischer Fermente tritt dagegen beim vitalen Zerfalle maligner Neubildungen zutage und da ist nun sicherlich die von *Neuberg* und anderen (insbesondere im Berliner Krebsinstitute) beobachtete Tatsache von großem (auch praktischem) Interesse, daß autolytische Fermente in hohem Grade durch Radium aktivierbar sind[1]). Bekanntlich gelingt es unter Umständen, durch Radium eine Schrumpfung, Verflüssigung und teilweise Resorption von Karzinommassen zu erzielen.

1) C. Neuberg, Zeitschr. f. Krebsforsch. **2**, 171 (1904). F. Meyer (Klinik Leyden), ibid. **2**, 261 (1904). H. Wolff, ibid. **2**, 265 (1904). Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. **1904**, 709.

Alfred Exner auf der Klinik *Hochenegg* in Wien (ebenso wie gleichzeitig *London*) beobachtete bereits im Jahre 1903 bei der Einwirkung des Radiums auf bösartige Geschwülste recht ermutigende Erfolge. So sah er z. B. ein krebsartiges Geschwür am Mundwinkel, ebenso wie ein Melanosarkom nach Radiumbestrahlung glatt vernarben. Auch einige Fälle von Speiseröhrenkrebs ließen nach Einführung von Sonden, deren Oliven Radium enthalten hatten, einen Rückgang der Neubildung immerhin deutlich erkennen[1]).

So erzielte ferner *Apolant*[2]) beim experimentellen Mäusekarzinom schöne Erfolge, indem die Neubildungen unter Radiumbehandlung teils vollständig schwanden, teils an Umfang merklich abnahmen. *London* beobachtete nach Einführung von einem Milligramm Radium (das in einem Bombenröhrchen eingeschlossen war) in menschliche Krebsgeschwülste nach wenigen Tagen einen völligen Schwund der Karzinomzellen in einer das Radium umgebenden etwa 5 Millimeter dicken Schichte[3]). Nach den Erfahrungen des Chirurgen *Czerny* kommen bei der Behandlung inoperabler Geschwülste neben den Radiumpräparaten auch andere radioaktive Substanzen (insbesondere das Aktinium) in Betracht[4]).

Man kann sich die Wirkung des Radiums, wie *Neuberg* und *Blumenthal* meinen, etwa in der Art vorstellen, daß durch dasselbe zunächst ein Zerfall der Krebszellen und eine Abtötung eines Teiles der Zellfermente erfolgt, während das autolytische Ferment in seiner Wirkung nicht beeinträchtigt wird, vielmehr ungestört »sein Totengräberwerk vollführt«. Bei der Schmelzung des Karzinomgewebes treten reichlich Albumosen auf, welche allmählich einer weiteren Spaltung unterliegen[5]).

1) A. Exner (Klinik Hochenegg, Wien), Wiener klin. Wochenschr. **1904**, 96, 181 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. **112**, III, 285 (1903).

2) H. Apolant, Deutsche med. Wochenschr. **1904**, 454, 1126.

3) E. L. London, Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig 1911, Akadem. Verlagsanstalt. Siehe dort die **Literatur.**

4) Czerny und Kaan, Münchener med. Wochenschr. **1911**, 1801.

5) Vgl. F. Blumenthal, l. c. S. 395—396.

Wesen des Serumantitrypsins.

Im Zusamenhange mit der Frage, welche Rolle den eiweißverdauenden Fermenten in der Pathologie des Karzinoms zukommt, steht die Frage des »Antitrypsins« im Serum und seiner Bedeutung für die Diagnose maligner Neubildungen. Von der Annahme ausgehend, daß der Übertritt von Fermenten in die Blutbahn auf immunisatorischem Wege die Entstehung von Antifermenten auszulösen vermag, hatte man an den Gedanken, die Kachexie sei durch Überschwemmung des Organismus mit proteolytischen Enzymen von der bösartigen Neubildung aus verursacht, die Vorstellung gereiht, der Organismus müsse über Mittel verfügen, um sich dieser verhängnisvollen Fermentinvasion durch Antifermente zu erwehren. Wir wollen nun versuchen, über den tatsächlichen Untergrund dieser Vorstellungen ins klare zu kommen.

Ich möchte, um nicht allzuweit auszugreifen (ich werde auf die einschlägigen Probleme im Zusammenhange mit dem Trypsin noch einmal zu sprechen kommen), hier zunächst erwähnen, daß man seinerzeit durch die Untersuchungen von *Carl Oppenheimer*[1]) darauf aufmerksam geworden ist, daß genuines Blutserum eine erhebliche Resistenz dem Trypsin gegenüber aufweist und daß man diese Resistenz der Gegenwart eines »Antifermentes« zugeschrieben hat.

Es lag sicherlich am nächsten, das Auftreten dieses Antitrypsins im Serum mit dem Übertritte des Pankreasfermentes in die Blutbahn in Zusammenhang zu bringen. Nun gelingt es aber keineswegs leicht, den Antitrypsingehalt des Serums auf immunisatorischem Wege zu steigern[2]); es macht vielmehr den Eindruck, als ob nur eine massenhafte Überflutung des Organismus mit tryptischem Fermente diesen Effekt unter Umständen hervorzubringen vermöchte[3]).

1) S. Rosenberg und C. Oppenheimer, Hofmeisters Beitr. **5**, 412 (1904) und Arch. f. [An. u.] Physiol. **1904**, 569. Oppenheimer und Aaron, Hofmeisters Beitr. **4**, 279 (1903).

2) P. Bergell und Schütze, Zeitschr. f. Hygiene **50**, 308 (1905).

3) G. v. Bergmann und Bamberg (Klinik Fr. Kraus), Berliner klin. Wochenschr. **1908**, 1396. Bamberg, Zeitschr. f. exper. Pathol. **5**, 742 (1909).

Nachdem man insbesondere durch die Untersuchungen *Jochmanns* und seiner Mitarbeiter auf die proteolytischen Leukocytenfermente in erhöhtem Maße aufmerksam geworden war, dachte man daran, den Antifermentgehalt des Blutes mit dem Zerfalle weißer Blutzellen in Zusammenhang zu bringen; doch haben genauere Prüfungen (vor allem diejenige von *Wiens*) keinen Anhaltspunkt dafür ergeben[1]).

Von anderer Seite her ist wiederum die Meinung geäußert worden, daß Pankreasfermente und Leukocytenfermente nur eine untergeordnete Rolle spielen, daß dagegen intrazelluläre proteolytische Organfermente, die beim Zerfalle der verschiedensten Gewebe in Freiheit gesetzt werden, als Erreger der Antikörperbildung anzusehen sind[2]).

Alle diese Vorstellungen sind aber sehr stark ins Wanken geraten, seitdem *O. Schwarz*, ausgehend von den Beobachtungen von *E. P. Pick* und *E. Przibram* zu dem Resultate gelangt ist, daß das »Antitrypsin« des Serums in gar keiner Beziehung zu irgendwelchen autoimmunisatorischen Vorgängen im Organismus stehe, vielmehr eine Funktion der Lipoid-Eiweißverbindungen des Serums sei. Es gelingt, die antitryptische Wirkung eines Serums durch Ätherextraktion aufzuheben und durch Lipoidzusatz wiederherzustellen; innerhalb gewisser Grenzen geht eine Vermehrung des Ätherextraktes eines Serums mit einer Erhöhung seiner antitryptischen Kraft einher. Ein erhöhter Hemmungstiter des Serums scheint in vielen Fällen ein Ausdruck eines gesteigerten Zellzerfalles und einer sich daraus ergebenden Lipoidanreicherung des Serums zu sein[3]). Auch eine Ausschaltung der Nierentätigkeit kann zu einer solchen führen und es liegt sicherlich gar kein Grund vor, das »Antitrypsin« als einen einheitlichen Körper anzusehen. Dasselbe dürfte eben

1) G. Jochmann und A. Kantarowitsch, Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 153 (1908). Wiens und Schlecht, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 44 (1909). Wiens, ibid. **62**.

2) K. Meyer, Berliner klin. Wochenschr. **46**, H. 23, 42 (1909). A. Braunstein, ibid. **47**, 478 (1910). A. Braunstein und Kepinow, Biochem. Z. **27**, 170 (1910).

3) O. Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. **33**, 1151 (1909) und Berliner, klin. Wochenschr. **46**, 2139 (1909).

nur eine Wirkungsform verschiedener kolloidaler Substanzen sein[1]).

Antitrypsin im Serum beim Karzinom.

Diese Auffassung scheint mir, trotz der gegen sie erhobenen Einsprüche[2]) durchaus plausibel zu sein und macht auch die »Antiferment«-Befunde beim Karzinom ganz verständlich.

Brieger und *Trebing*[3]) haben den Antitrypsingehalt des Blutes bei Karzinomatösen mit Hilfe der Löfflerplatte geprüft. Je eine Platinöse des Serums wurde mit einer steigenden Zahl Platinösen einer einprozentigen Trypsinlösung gemischt und das Gemenge auf die Platte gebracht. Nach einer gewissen Verweildauer im Brutschranke wurde dann festgestellt, bei welchem Mischungsverhältnisse noch eine Dellenbildung auf der Eiweißplatte stattgefunden hatte, welche Trypsinmenge also eben soweit neutralisiert worden war, um den verdauenden Effekt des Trypsins ganz auszuschalten. Es ergab sich so, daß der »Antifermentgehalt« des Serums beim Karzinom besonders stark und regelmäßig gesteigert war, jedoch auch bei Nephritis, Sepsis und verschiedenen Kachexien ein ähnliches Verhalten zeigte.

G. v. Bergmann und *K. Meyer*[4]) und sehr viele andere haben diese Beobachtung bestätigt. Die ersteren haben sich an Stelle der Löfflerplatte des von *E. Fuld* herrührenden Kaseinverfahrens bedient, wobei eine bestimmte Menge einer Kaseinlösung mit konstanten Mengen verdünnten Serums und mit einer steigenden Menge Trypsinlösung versetzt und nun in den einzelnen Proben nach einer Stunde im Brutschranke festgestellt wurde, ob die Verdauung bereits so weit fortgeschritten sei, daß Essigsäure keine Kaseinfällung mehr bewirkte. Auch verschiedene Varianten der Methodik[5]) (z. B. Ersatz der Löfflerplatte durch eine Milchagar-

---

1) J. Bauer (Inst. Paltauf u. III. Med. Klinik Wien), Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **5**, H. 2/3 (1910).

2) P. Rondoni (Florenz), Berliner klin. Wochenschr. **47**, 528 (1910). S. Cobliner, Biochem. Z. **25**, 494 (1910).

3) L. Brieger und Trebing, Berliner klin. Wochenschr. **1908**, H. 22 und weitere Arbeiten.

4) G. v. Bergmann und K. Meyer, Berliner klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 37.

5) Vgl. V. Fürst, Berliner klin. Wochenschr. **1909**, 58. Marcus, ibid. 156. M. Mandelbaum, Münchener med. Wochenschr. **56**, 2215 (1909).

platte u. dgl.) sind empfohlen worden. Ich bitte Sie, mir ein weiteres Eingehen auf diese Literatur erlassen zu wollen. Der Umfang derselben beweist, mit welcher Begierde sich die Autoren auf den Hoffnungsschimmer geworfen haben, einen serologischen Nachweis des Karzinoms ausfindig zu machen. Doch ist von diesen Hoffnungen wenig übrig geblieben; von einer Spezifizität der »Antiferment«-Reaktion kann leider gar keine Rede sein. Was den praktischen Wert derselben betrifft, glauben manche Autoren dieselbe zur »Unterstützung« einer Karzinomdiagnose verwerten zu können. Es will mir aber scheinen, daß davon nicht allzuviel zu erwarten sein wird. Einem Medicus, dessen Beobachtungsvermögen derart beschaffen ist, daß er erst mit Hilfe der quantitativen Serumuntersuchung merkt, wenn ein Kranker sich im Zustande der Kachexie befindet und im Begriffe steht, den Eiweißbestand seines Körpers zu liquidieren, wird, fürchte ich, durch die Antifermentreaktion ebensowenig zu helfen sein wie seinem Patienten.

Katalasen in Tumoren.

Weil wir gerade beim Kapitel der unerfüllten Hoffnungen angelangt sind, möchte ich noch einige Worte über das Verhalten der Katalasen in malignen Tumoren hinzufügen. Unter dieser Bezeichnung versteht man bekanntlich fermentativ wirksame Agentien in Geweben und tierischen Flüssigkeiten, welche befähigt sind, Wasserstoffsuperoxyd in seine Komponenten (Wasser und Sauerstoff) zu zerlegen. *Blumenthal* und *Brahn*[1]) haben nun die Katalasewirkung in Krebsgeschwülsten erheblich vermindert gefunden; sie sahen normale Leber eine Sauerstoffsuperoxydlösung unter mächtigem Aufbrausen zersetzen, während Krebsknoten nur eine mäßige Sauerstoffentwicklung hervorzurufen vermochten. Auch metastasenfreie Leber wurde durch ein Magenkarzinom in gleichem Sinne beeinflußt[2]).

Es wäre nun sicherlich höchst verlockend, diese Katalasenverminderung mit einer Beeinträchtigung des oxydativen Stoffwechsels durch den Entartungsprozeß in unmittelbaren Zusammen-

1) F. Blumenthal, Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 436 (1910) und Ergebn. d. Physiol. **10**, 387—389 (1910), vgl. Colwell, Arch. Middlesex Hosp. **10**, 55 (1910), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **1910**, Nr. 1767.

2) B. Brahn, Sitzungsber. d. Preuß. Akad. **1910**, 680, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **10**, Nr. 2185.

hang zu bringen. Ich werde aber in einer späteren Vorlesung Ihnen auseinanderzusetzen haben, daß ich die Beziehungen der Katalasen zu Vorgängen der Oxydation in den Geweben und die physiologische Bedeutung derselben für durchaus unbewiesen halte. Ich vermag mich daher vorläufig auch mit bestem Willen nicht zu der Ansicht zu bekehren, daß die Katalasenabnahme in Tumoren etwas für die Natur des Entartungsvorganges wirklich Wesentliches ist.

XXV. Vorlesung.

Geschwülste.

Serodiagnostik der Tumoren.

Bereits der Schluß der vorigen Vorlesung, wo vom Antifermentgehalte des Blutes die Rede war, hat uns auf das heikle Gebiet der Serodiagnostik der Tumoren hinübergeleitet. Ich muß nun, wohl oder übel, noch eine Strecke auf diesem Gebiete weiterwandeln, wenn ich nicht darauf verzichten will, Ihnen ein einigermaßen abgerundetes Bild vom gegenwärtigen Stande der Biochemie der Neubildungen zu entwerfen.

Freund-Kaminersche Zellenreaktion.

Am meisten Interesse in dieser Richtung scheint mir eine Beobachtung zu verdienen, welche einerseits *Ernst Freund* und *Gisa Kaminer*[1]), andererseits *Carl Neuberg* unabhängig von einander gemacht haben. Dieselbe besagt, daß normales Serum befähigt ist, Krebszellen zur Auflösung zu bringen, während dieses Vermögen dem Serum Krebskranker abhanden gekommen ist. Die Erstgenannten gehen derart vor, daß Stücke frischer Tumoren zerkleinert, sodann in einem Preßtuche unter Wasser, das 0,6% Kochsalz und (zum Zwecke der Antisepsis) überdies 1% Fluornatrium enthält, ausgedrückt werden. Dabei bleiben Bindegewebsstränge und Blutgefäße zurück, während die Zellen größtenteils unbeschädigt durch die Poren des Tuches hindurchtreten. Aus der so erhaltenen Zellaufschwemmung werden die Zellen durch Zentrifugieren gesammelt; man bringt sodann

---

1) E. Freund und G. Kaminer, Biochem. Z. **26**, 312 (1910) und Wiener klin. Wochenschr. **1910**, 378, 1220. C. Neuberg, Biochem. Z. **26**, 344 (1910).

2) **Literatur über Serumreaktionen bei malignen Tumoren:** E. Ranzi, Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch., 1. Ergänzungsbd., 592—624 (1911).

in kleine, mit einem Gummistöpsel verschließbare Eprouvetten je 10 Tropfen Serum und einen Tropfen Zellaufschüttelung, fügt einen Tropfen 0.5prozentiger Fluornatriumlösung hinzu und mischt gut durch. In einem Tropfen dieser Mischung wird nun mit Hilfe einer *Thoma-Zeißschen* Zählkammer (wie man sie zur Zählung der roten Blutkörperchen zu gebrauchen pflegt) die Anzahl der Zellen ermittelt; sodann wird die Eprouvette 24 Stunden lang im Brutschranke bei 40° belassen und durch eine abermalige Zählung festgestellt, ob in der Menge der vorhandenen Zellen eine wesentliche Abnahme erkennbar ist.

Es ergab sich nun, daß bei den Versuchen mit dem Serum nicht karzinomatöser Menschen die Mehrzahl der Zellen zugrunde ging, während dieses Vermögen dem Serum Krebskranker abhanden gekommen war, bzw. konnte die Gegenwart einer die Karzinomzellen schützenden Substanz darin nachgewiesen werden. »Bedenkt man, mit welch erschreckender Raschheit Metastasen durch Zellverschleppung bei karzinomatösen Individuen zustande kommen können, und vergleicht damit, wie andererseits in wenigen Tagen nach Impfung eines nußgroßen Tumorstückes in einen nichtdisponierten Organismus derselben Tierspezies die Zellen total verschwunden sind, so liegt die Annahme nahe, daß in der Gewebsflüssigkeit der verschiedenen Organismen eminent karzinomzerstörende bzw. erhaltende Substanzen vorhanden sein müssen[1].« Die Bestätigung dieser Annahme durch das Experiment ist nun sicherlich ein an sich sehr interessantes und wertvolles Resultat. Der Träger der für Karzinomzellen deletären Wirkung des normalen Serums soll eine nicht dialysable, durch Alkohol fällbare, thermolabile, in Äther lösliche Substanz sein.

Eine andere Frage ist es, ob die Reaktion als streng spezifisch angesehen und ob eine Karzinomdiagnose auf dieselbe basiert werden kann. Eine Reihe von Nachprüfungen[2]) beantwortet, soviel ich sehe, diese Frage dahin, daß der Reaktion ein die klinische Diagnose ergänzender und unterstützender,

1) E. Freund und G. Kaminer, Biochem. Z. **26**, 313 (1910).

2) E. Ranzi, l. c., S. 613. Arzt, Stammler, Chirurgenkongreß 1911. Schmorl, Mikrobiologenkongreß 1911. R. Kraus, E. v. Graff, E. Ranzi, Wiener klin. Wochenschr. 13. Juli 1911, vgl. dort die Literatur.

jedoch nicht ausschlaggebender Wert beizumessen ist; sie kann zweifellos unter Umständen auch bei malignen Neubildungen negativ und bei anderen Krankheitsprozessen positiv ausfallen.

Meiostagminreaktion.

Als ein weiterer Versuch auf dem Gebiete der Serodiagnostik der Geschwülste dürfte die »Meiostagminreaktion« von *Ascoli* einige Beachtung verdienen[1]).

Nach der Vorstellung *Ascolis* sollen beim Zusammentreffen von Antigenen und Antikörpern Stoffe von geringerem Haftdrucke entstehen, die er »Meiostagmine« nennt, und deren Auftreten sich in einer Herabsetzung der Oberflächenspannung äußert.

Durch Alkohol-Ätherextraktion wird aus Rattensarkomen eine »Antigen«-Lösung bereitet. Eine solche Lösung bewirkt nun beim Zusatze zu Blutserum eine Herabsetzung der Oberflächenspannung, welche an einer Vermehrung der Tropfenzahl eines *Traubeschen* Stalagmometers erkannt werden kann. (Das Stalagmometer wird in der Art geaicht, daß dessen Tropfenzahl für Wasser bei einer bestimmten Temperatur vorher genau ermittelt wird.)

Blutsera von Sarkomratten oder von an malignen Neubildungen leidenden Menschen sollen nun durch Sarkomantigen eine stärkere Herabsetzung der Oberflächenspannung erleiden als die Sera normaler Individuen, und zwar ist *Ascoli* der Meinung, daß diese »Meiostagminreaktion« bei bösartigen Geschwülsten fast immer positiv, in anderen Fällen ausnahmslos negativ ausfällt. Es wird gut sein, abzuwarten, wie sich die Kritik zu diesem beachtenswerten Befunde stellt.

Pfeiffersche Reaktion.

H. Pfeiffer[2]) in Graz hat Karzinomsera auf ihre Fähigkeit geprüft, Anaphylaxie auszulösen, jene dunklen und geheimnisvollen Erscheinungen, mit denen der Organismus auf eine wiederholte Einführung körperfremden Eiweißmateriales unter Um-

1) M. Ascoli und G. Izar, Münchener med. Wochenschr. **1910**, 403, 933, 1170. G. Izar, Biochem. Z. **29**, 13 (1910). Weitere **Literatur:** Ranzi, l. c. S. 623.

2) H. Pfeiffer und Finsterer, Wiener klin. Wochenschr. **22**, 14, 989, 1042, 1227, 1375. E. Ranzi, ibid. 1372. H. Elias, Beitr. z. Karzinomforschung aus der II. med. Klinik in Wien **2**, 55 (1910). Weitere **Literatur:** Ranzi, Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch., Ergänzungsbd., 623 (1911).

ständen zu reagieren vermag. Als Prüfstein diente das Phänomen des Temperatursturzes, welches bei Meerschweinchen den Eintritt anaphylaktischer Erscheinungen zu begleiten pflegt. Nach *Pfeiffer* soll nun der Karzinomkranke in seinem Serum einen gegen Karzinomgewebe gerichteten anaphylaktischen Reaktionskörper führen. Behandelt man also ein Meerschweinchen durch eine intraperitoneale Injektion des Serums eines Karzinomkranken vor und macht dann nach 48 Stunden eine zweite Injektion mit Karzinompreßsaft, so beobachtet man angeblich bei dem Tiere einen anaphylaktischen Temperatursturz.

Während nun *Pfeiffer* von der Spezifizität des anaphylaktischen Temperatursturzes überzeugt ist, wird diese von anderer Seite her (insbesondere von *Ranzi* und von *Elias*) energisch bestritten. Es scheint, daß man ähnliche Erscheinungen, wie mit Tumorpreßsäften, auch mit Leber- und Herzpreßsäften erzeugen kann und es ist recht fraglich, ob man überhaupt berechtigt ist, dieselben den anaphylaktischen Erscheinungen anzureihen. Möglicherweise spielen Lipoide (wie Lecithin, oleinsaures Natron u. dgl.) dabei eine Rolle; wenigstens können dieselben unter Umständen ebenfalls einen Temperaturabfall erzeugen. Die an diese Reaktion geknüpften Hoffnungen dürften wohl schwerlich in Erfüllung gehen.

Andere serologische Reaktionen.

Nicht viel aussichtsreicher erscheinen, vorläufig wenigstens, Versuche, bei der Hämolyse roter Blutkörperchen durch Kobragift, bei der Bildung von Agglutininen nach Impfung mit Mikroorganismen, beim Auftreten von Ambozeptoren und Präzipitinen nach Vorbehandlung mit körperfremdem Blute, sowie bei der Komplementablenkungsreaktion charakteristische Unterschiede zwischen dem Serum normaler und mit malignen Neubildungen behafteter Individuen ausfindig zu machen. Und doch kann man nur hoffen, daß vielleicht gerade in dieser Richtung geduldiger Forschung noch große Erfolge blühen. Das Sprüchlein, daß es mehr Dinge zwischen Himmel und Erde gibt, als sich unsere Schulweisheit träumen läßt, ist auch auf dem Gebiete der Immunitätslehre nur allzu wahr[1]).

1) R. Kraus, O. Pötzl, E. Ranzi, H. Ehrlich, Wiener klin. Wochenschrift **1909**, 1027. R. Kraus und E. Graff, ibid. **24**, Nr. 6 (1911). R.

Einwirkung äußerer Agentien auf das Tumorwachstum.

Ich möchte nun Ihre Aufmerksamkeit einem anderen Gegenstande zulenken, nämlich der Frage der Beeinflussung des Tumorenwachstums durch chemische und physikalische Faktoren. Von einem speziellen Falle einer solchen Beeinflussung war bereits die Rede, nämlich von der Radiumwirkung. Man hat ferner in neuerer Zeit (insbesondere dank den Arbeiten aus dem Institute *Tappeiners* in München) die mächtige Verstärkung kennen gelernt, welche die chemische Wirkung der Lichtstrahlen durch die Gegenwart fluoreszierender Stoffe erfahren kann; es ist nun recht beachtenswert, daß man bei manchen Fällen von Hautkarzinomen, welche mit Lichtbestrahlung nach Injektion fluoreszierender Lösungen in das Gewebe behandelt worden waren, Besserung, zuweilen sogar glatte Vernarbung erzielt hat[1]).

Von den zahlreichen, vergeblichen Versuchen, Tumoren durch Einspritzung verschiedenartiger Substanzen zur Heilung zu bringen, soll hier nicht weiter die Rede sein. Einige derselben sind dadurch zu einer gewissen traurigen Berühmtheit gelangt, daß sie durch unberechtigte und reklamehafte Anpreisungen irregeleitete Kranke dazu verführt haben, die Zeit zu versäumen, wo das Messer des Chirurgen sie noch hätte retten können. Daß Ätzmittel und eiweißkoagulierende Substanzen imstande sind, ebensogut wie andere Zellen, auch Geschwulstzellen zu töten, ist selbstverständlich. Ein Mittel dagegen, das die Geschwulstzellen tötet, die normalen Gewebe dagegen schont, gehört nach wie vor in den Bereich der schönen Träume; der Tag, wo ein solches im Gebiete der Wirklichkeit zum Vorscheine kommen würde, wäre einer der großen Ruhmes- und Freudentage der Menschheit. Seit den Erfolgen, die unter *Ehrlichs* Meisterhand aus dem Boden der Chemotherapie herausgewachsen sind, erscheint auch die Lösung dieses Problems nicht mehr als eine Unmöglichkeit.

Kraus, E. Ranzi und H. Ehrlich, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl., Abt. III. **119**, 3 (1910). Ausf. **Literatur:** Ranzi, Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch., Ergänzungsbd. S. 595—604, 619—621 (1911).

1) Jesionek und H. v. Tappeiner, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **82**, 223 (1905).

Da jeder Ansatz zur Auffindung eines solchen Mittels wertvoll ist, möchte ich die sicherlich interessanten Versuche *Karl Reichers*[1]) aus dem Berliner Institute für Krebsforschung nicht unerwähnt lassen. Es ist demselben gelungen, durch Injektion von Adrenalinlösungen in die Umgebung von Tumoren bei Ratten und Mäusen maligne Geschwülste von Walnuß- bis Hühnereigröße zum Verschwinden oder doch bis auf geringe nekrotische Reste zur Rückbildung zu bringen. Wurde bei frisch geimpften Tieren die Entstehung eines Tumors nicht erst abgewartet, vielmehr sofort nach der Impfung mit Adrenalinbehandlung begonnen, so ergab sich bei den Adrenalintieren eine bedeutend geringere Impfausbeute als bei den Kontrolltieren. Ob dieses auffällige Resultat durch die lokale Anämie, welche die Folge einer Adrenalininjektion und jedenfalls geeignet ist, die Ernährung des Tumors zu schädigen, ausreichend erklärt wird, mag einstweilen dahingestellt bleiben. Die mikroskopische Untersuchung ergibt in solchen Fällen das Auftreten herdweiser Nekrosen, in deren Umgebung sich kleinzellige Infiltration und Gefäßerweiterung einstellt.

Die Einwirkung thermischer Einflüsse[2]) auf Tumoren ist oft untersucht worden. Transplantationsversuche haben ergeben, daß Tumorgewebe tagelang eine Temperatur nahe über dem Gefrierpunkte und ganz kurze Zeit sogar eine solche tief unter dem Gefrierpunkte ertragen kann, ohne seine Lebensfähigkeit zu verlieren, ebenso Temperaturen von etwa 44°. Ob bei passend gewählter Dauer des Erwärmens auf höhere Temperaturen auch eine Zunahme der Wachstumsenergie zur Beobachtung gelangen kann, ist zweifelhaft. Im ganzen spricht die Widerstandsfähigkeit thermischen Schädlichkeiten gegenüber zugunsten einer außerordentlich großen Elastizität in Bezug auf äußere Einwirkungen. Temperaturen über 47°, bei denen das Myosin der kontrak-

1) K. Reicher, Berliner klin. Wochenschr. **1910**, 987 und Deutsche med. Wochenschr. **1910**, Nr. 29.

2) **Literatur über die Beeinflussung des Tumorwachstums durch äußere Faktoren:** C. Lewin, Sammelreferat in Ergebn. d. inneren Med. und Kinderheilk. **1**, 194—195 (1908), vgl. auch E. P. Corson Withe und L. Loeb, Zentralbl. f. Bakteriol. **56**, 325 (1910). H. A. Clowes und F. W. Baeslack, Journ. of experim. Med. **8**, 481 (1906).

tilen Gewebe und die myosinartigen Substanzen, die anscheinend in allgemeiner Verbreitung in den Organzellen der Wirbeltiere vorkommen, gerinnen, sind auch für Tumorzellen tödlich.

Ein unerläßliches Postulat für eine systematische experimentelle Bearbeitung des Krebsproblemes war die willkürliche Erzeugung maligner Neubildungen.

Erzeugung von Tumoren durch Injektion von gefärbten Fetten.

Man hat, seitdem *Virchow* die Aufmerksamkeit der Pathologen auf die große Bedeutung hingelenkt hatte, welche das Moment der chronischen Reizung bei der Entstehung der Geschwülste spielt, sich vielfach bemüht, durch Anwendung der verschiedensten physikalischen und chemischen Reize künstliche Tumoren bei Tieren zu produzieren. Die dabei erzielten Erfolge sind recht geringfügiger Art[1]).

Einiges Aufsehen haben vor etlichen Jahren die Versuche *B. Fischers*[2]) erregt: demselben ist es gelungen, indem er Öle und Fette unter Zusatz von Scharlachrot oder anderen Fettfarbstoffen in das Kaninchenohr subkutan injizierte, atypische Epithelwucherungen zu erzeugen, die an Karzinome erinnerten und unter Umständen einen progredienten Charakter annehmen konnten. *Fischer* hat seine Befunde dahin gedeutet, daß er meinte, der Farbstoff in den injizierten Fetttropfen übe eine chemotaktische Anziehung auf das Epithel aus, derart, daß dieses durch das entzündlich gelockerte Bindegewebe hindurch in das Fett hinein zu wachsen trachtet. Verschiedene Nachprüfungen vermochten diese Auffassung keineswegs zu bestätigen; nicht ein Wachstumsreiz scheint hier die causa movens zu sein, vielmehr eine primäre Schädigung des Epithels; die hierauf erfolgende Ersatzwucherung kann dann, indem sie die physiologischen Grenzen überschreitet, zur Entstehung krebsähnlicher Bildungen führen. Kürzlich ist es einem amerikanischen Autor gelungen[3]), durch Injektion von scharlachhaltigem Paraffin bei Ratten Neubildungen zu erzeugen, die große Ähnlichkeit mit Sarkomen aufwiesen. Die Möglichkeit, daß es sich

1) **Literatur über irritative Erzeugung von bösartigen Tumoren:** C. Lewin, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 162—164 (1908).

2) B. Fischer, Münchener med. Wochenschr. **1906**, 2041.

3) J. Lewin (Colombia University), Journ. of experim. Med. **10**, 811 (1908).

aber nicht um solche, sondern um Granulome handelt, läßt sich um so weniger ausschließen, als Transplantationsversuche erfolglos geblieben oder doch nicht eindeutig ausgefallen sind. Es ist mir höchst zweifelhaft, ob von dieser Seite her eine Förderung des Problems der malignen Neubildungen wirklich zu erwarten sei.

Cohnheim-Ribbertsche Theorie.

Jahrzehntelang ist die Tumorforschung unter der Einwirkung der Lehren von *Cohnheim* und *Ribbert* gestanden. Der Erstgenannte war bekanntlich der Meinung, daß die Versprengung embryonaler Keime die Grundlage für die Geschwulstbildung abgibt, während *Ribbert* der Auslösung von Zellen aus ihrem natürlichen Verbande im postembryonalen Dasein diese Rolle zuweisen wollte. Unzählige Versuche, durch Transplantation von embryonalen und anderen Geweben Tumoren künstlich zu erzeugen und so für die Theorie eine Grundlage zu schaffen, sind gänzlich fehlgeschlagen. Als ein höchst sonderbarer Ausläufer der *Cohnheim-Ribbertschen* Lehre mag die *Kellingsche* Geschwulsttheorie hier Erwähnung finden. *Kelling* meinte, körperfremde embryonale Zellen niederer Tiere, die mit der Nahrung und auf anderen Wegen in das Saftsystem von Wirbeltieren eindringen könnten, seien das Material, aus dem maligne Neubildungen sich aufbauen. Er bemühte sich, seine Theorie durch Impfungen mit Larven und Eiern von Insekten und Würmern, mit Schneckenschleim u. dgl. zu stützen; doch haben gewiegte Pathologen energisch gegen die Behauptung Einspruch erhoben, daß die so erzeugten Geschwülste etwas anderes gewesen sind als durch Fremdkörper erzeugte Wucherungen[1]).

Endemisches Auftreten maligner Neubildungen.

Auf die Lehre von der parasitären Natur der bösartigen Neubildungen möchte ich hier nicht weiter eingehen. Es möge hier genügen, daran zu erinnern, daß dieselbe, trotzdem namhafte Forscher, wie z. B. *Leyden*, mit Eifer und Beharrlichkeit für dieselbe eingetreten sind, nach der Ansicht der Mehrzahl der Pathologen nach wie vor eines festen Untergrundes entbehrt.

Im Interesse der Objektivität möchte ich aber doch darauf hinweisen, daß Beobachtungen über ein endemisches Auftreten der Krebskrankheit immer wieder den Gedanken an eine parasitäre Natur derselben nahelegen. Derartige Wahr-

1) **Literatur**: C. Lewin, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 164—174 (1910).

nehmungen an Menschen sind oft gemacht und sehr verschieden gedeutet worden; das Vorkommen von Endemien bei Tieren kann durchaus nicht geleugnet werden. So hat man z. B. einmal bei einer Serie von Mäusen, die in einem und demselben Käfig gehalten worden waren, im Verlaufe von 10 Jahren 60 Fälle von Adenokarzinom der Mamma beobachtet, wobei alle Tumoren mikroskopisch und makroskopisch denselben Bau zeigten. Von Zufall kann da auch der größte Skeptiker nicht reden; allenfalls könnte man hereditäre Momente u. dgl. heranziehen, oder man könnte an eine parasitäre Infektion denken, welche die Prädisposition für die Tumorentwicklung schafft, ohne daß diese letztere darum infektiösen Ursprunges sein müßte. Es ist aber immerhin beachtenswert, wenn ein auf dem Gebiete der Tumorforschung so wohlorientierter Autor wie *Leo Loeb*[1]) die Ansicht ausspricht, daß das endemische Auftreten des Krebses bei Tieren sowie die anscheinend unbegrenzte Wachstumstendenz gewisser Tumoren, die durch viele Generationen hindurch ohne jede Abschwächung mit Erfolg übertragen werden kann, es immerhin nahelegt, an eine parasitäre Ursache zu denken.

Als der wichtigste neuere Fortschritt im Bereiche der experimentellen Erforschung der bösartigen Geschwülste ist sicherlich die Transplantation[2]) derselben zu verzeichnen.

Transplantation von Neoplasmen von Menschen auf Tiere.

Man hat zunächst auf die Übertragung von Tumoren vom Menschen auf das Tier außerordentlich viel Mühe verwandt, und es finden sich auch in der Literatur eine Reihe von Angaben über zum mindesten scheinbare Erfolge. Sehr viele Pathologen standen und stehen diesen Resultaten gegenüber auf dem Standpunkte, es handle sich einfach um Granulationsgeschwülste, wie sie auch sonst durch chemische und physikalische Reize der mannigfachsten Art vielfach hervorgerufen werden. Seitdem aber die Transplantationsfähigkeit von Tumoren von Tier zu Tier eine jeder Diskussion entrückte Tatsache geworden ist, dürfte sich wohl auch in bezug auf die vorerwähnten Erscheinungen der Standpunkt etwas verschoben haben. »Es ist keines-

1) L. Loeb, Zeitschr. f. Krebsforsch. **5**, 469 (1907).

2) **Literatur über die Transplantation bösartiger Geschwülste:** C. Lewin, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 174—200 (1908).

wegs die Forderung berechtigt,« sagt *Lewin* in seinem umfassenden Referate, »daß für ein positives Ergebnis eine vollkommene Übereinstimmung zwischen dem überimpften und dem neuentstandenen Tumor verlangt werden muß. Wir wissen jetzt, daß bei Ratten und Mäusen durch den Reiz von Krebszellen im geimpften Tiere Sarkome entstehen können. Es ist sehr wohl möglich, daß auch bei diesen Impfungsversuchen von Mensch auf Tier derselbe Fall vorliegen kann, und daß eine ganze Reihe von sogenannten Granulationsgeschwülsten echte Sarkome sind, die durch einen von den menschlichen Krebszellen ausgeübten Reiz unbekannter Art im Tierkörper entstanden sind.«

Transplantation von Neoplasmen von Tier zu Tier.

Was nun die Transplantation von Tumoren von Tier zu Tier betrifft, so möchte ich (indem ich Sie in Bezug auf die Einzelheiten und die Literatur dieses Gegenstandes auf die Handbücher der Pathologie und pathologischen Anatomie verweise) nur zusammenfassend hervorheben, was den Biochemiker vor allem interessiert.

Dank den Forschungen von *Jensen* in Dänemark, *Ehrlich* und *Apolant* im Frankfurter Institute, denjenigen von *Bashford* in England, *Borrel* und *Haaland* in Frankreich, *Leo Löb* in Nordamerika, sowie den Arbeiten des Berliner Krebsinstitutes und vieler anderer Stätten der Wissenschaft hat die experimentelle Krebsforschung gerade in Bezug auf die Probleme der Transplantation im Verlaufe des letzten Dezenniums einen ungeahnten Aufschwung genommen.

Die Resultate beziehen sich nicht nur auf die im gewöhnlichen Laboratoriumsgebrauche stehenden Säugetiere, sondern auch auf Hühner und Fische; die Hauptrolle spielen jedoch die Tumoren der Mäuse und Ratten, und hier war die Erkenntnis von größter Wichtigkeit, daß es nach dem Prinzipe der Tierpassage (also nach demselben Prinzipe, das in der Bakteriologie zur Virulenzsteigerung der Bakterien dient) gelingt, die Virulenz der Geschwülste außerordentlich zu erhöhen. Wählt man besonders schnell wachsende Tumoren zur Überimpfung, so kann es unter Umständen schon nach wenigen Generationen gelingen, eine Impfausbeute von 90 bis 100% zu erzielen; damit erscheint also das Transplantationsproblem aus dem Dunkel unsicher tastender Versuche in die Lichtsphäre exakter Experimentier-

kunst gerückt. Leider ist man aber noch lange nicht so weit, etwa jede spontane Tiergeschwulst übertragen zu können; in unzähligen Fällen scheitern alle Transplantationsversuche trotz jeglicher Bemühungen. Hier Abhilfe und sichere Versuchsbedingungen zu schaffen, ist die nächste Aufgabe der Forschung.

Vielfach ist die Malignität der sogenannten Impftumoren geleugnet worden, da die Fähigkeit, zu metastasieren und infiltrativ zu wachsen, nicht immer klar zutage liegt. Makroskopische Metastasen sind beim Mäusekarzinom allerdings selten. Dagegen scheinen solche von mikroskopischen Dimensionen häufig zu sein. Bei einem Rattentumor hat z. B. *Apolant* schon in der zweiten Generation zahlreiche erbsengroße Metastasen in Leber, Milz, Lunge und Peritoneum beobachtet; derartige Geschwülste boten in Bezug auf infiltratives Wachstum, Metastasierungsfähigkeit und anschließende Kachexie ein getreues Abbild des menschlichen Karzinoms. Man hat also gar keinen Grund, daran zu zweifeln, daß man hier auf einem Wege wandelt, der auch für die menschliche Pathologie aussichtsreich ist.

Komplexe Wachstumsbedingungen.

Die Wachstumsbedingungen für Tumoren sind offenbar recht komplizierter Art, und es scheint, daß das Gelingen einer Transplantation das Zusammentreffen von mindestens zwei Kategorien von Bedingungen erfordert: Einerseits bedarf es, wie *L. Loeb* meint, eines Wachstumsreizes, der in den Tumorzellen selbst lokalisiert ist; andererseits aber bedarf es der Gegenwart von Stoffen aus der Umgebung, welche das Leben der transplantierten Zellen innerhalb des Mediums, in das sie übertragen worden sind, erhalten.

Einige Beispiele mögen Ihnen dieses illustrieren: Ein Adenokarzinom der Mamma einer Ratte blieb vollkommen erhalten, wenn es auf dasselbe Individuum, dem der Tumor entnommen war, transplantiert wurde, während Stücke desselben Tumors, die auf andere Ratten übertragen worden waren, einer vollkommenen Nekrose anheimfielen. Als das geschwulsttragende Tier trächtig wurde, begannen nicht nur seine Brustdrüsen zu wachsen, sondern auch die transplantierte Geschwulst, die demselben entstammte. — Während Lymphosarkome von Hunden die Übertragung auf eine verwandte Gattung, wie es der Fuchs ist, gestatten, gibt es Adenokarzinome und Sarkome,

die sich zwar von weißen Mäusen auf weiße Ratten gut überimpfen lassen, deren Übertragung auf graue Individuen aber schon auf weit größere Schwierigkeiten stößt usw.[1]).

Man könnte schließlich diesen Dingen gegenüber zu der wenig tröstlichen Meinung gelangen, daß ungefähr ebensoviel Hoffnung vorhanden sei, mit unseren Blicken jemals bis auf den Grund all dieses dunklen und geheimnisvollen Geschehens zu dringen, wie ein Seefahrer, der sich auf hoher See über Bord des Schiffes beugt, hoffen kann, das tausendfältige Leben, daß die Meerestiefen in sich bergen, freien Auges zu schauen. Da kommt denn gerade zur rechten Zeit und auch hier wiederum aus dem Lande der »unbegrenzten Möglichkeiten« eine willkommene Botschaft, die alle diejenigen, deren Herz an dem großen Rätsel der Neoplasmen hängt, mit neuen Hoffnungen erfüllt. Ich will Ihnen aber jetzt, ohne mich in Phantasien zu verlieren, lieber ganz nüchtern erzählen, um was es sich handelt. Es ist das Problem der Kultur normaler und pathologischer Gewebe in vitro.

Kultur normaler Gewebe in vitro.

Carrel und *Burrows*[2]) haben im *Rockefeller*-Institut in New-York den Versuch gemacht, isolierte Gewebe von Säugetieren in ähnlicher Weise zur weiteren Entwicklung zu bringen, wie es seinerzeit bereits *Harrison* mit Nervenzellen des Frosches versucht hatte, die er in Plasmatropfen züchten wollte. Frisch getöteten Tieren wurden Gewebsstückchen unter strenger Asepsis entnommen und in einen hängenden Tropfen Blutplasmas übertragen, welches dasselbe Tier geliefert hatte. Das eingekittete Präparat wurde dann im hängenden Tropfen unter einem Mikroskope, das in einem Brutofen eingeschlossen war, tagelang beobachtet. Es war sicherlich ein guter Gedanke, die Gewebsstückchen nicht etwa in physiologischer Kochsalzlösung zu beobachten und auch nicht im normalen Serum, vielmehr im »physiologischesten« aller Medien, nämlich im Plasma desselben Individuums: das zarte Gerinnsel, welches sich bildet, wenn ungeronnenes Blutplasma

1) L. Loeb and S. Leopold, Journ. of med. Research. **17**, 299 (1907).

2) M. Burrows, Journ. Amer. Med. Assoc. **55**, 2057 (1910). A. Carrel and M. Burrows, Journ. of experim. Med. **13**, 387, 1416 (1911) und Journ. experim. Zool. 1911.

mit Geweben in Berührung kommt, bildet ein weiches, plastisches Material, so recht geeignet, jungen Zellen einen Halt zu bieten, ohne ihr Wachstum zu behindern. Wollen Sie sich daran erinnern, daß es ja ein Medium ganz ähnlicher Art ist, welches in jeder Wunde das Substrat für die wuchernden Granulationszellen bildet! Es geschah nun, was man kaum hatte hoffen dürfen: Normale Gewebe verschiedenster Art wucherten so unter Beibehaltung ihrer eigentümlichen Charaktere weiter: Aus den Muskelelementen der Fragmente von Hühnerembryonen wuchsen quergestreifte Zellen heraus; aus Nervenenden lange Achsenzylinder; aus der Oberfläche von Nierenstückchen Zellröhren, die gewundenen Harnkanälchen glichen; aus Schilddrüse, Milz, Knorpel entstanden diesen Gewebsformen eigentümliche Zellgebilde. Hatte das Wachstum einmal eingesetzt, so schritt es rasch vorwärts und kam erst nach einigen Tagen zum Stillstande, wenn die Nährkraft des umgebenden plasmatischen Mediums erschöpft war; wurde nunmehr neues Nährmaterial durch Zusatz frischen Plasmas herbeigeschafft, so ging das Wachstum unter Umständen weiter und das Partikelchen konnte so zu einem Vielfachen, unter günstigen Umständen bis zum Vierzigfachen seiner ursprünglichen Größe heranwachsen. Es ist übrigens auch bereits gelungen, Organfragmente von Hühnerembryonen nicht nur in Blutplasma, sondern auch auf Agar und Bouillon zu züchten und kürzlich ist sogar berichtet worden, daß in einer Mischung von *Lockescher* Lösung und Dextrose alle Gewebssaaten »angegangen« sind[1]). (Daß ein progredientes Wachstum auf Kosten stickstoffreien Materiales nicht möglich ist, versteht sich von selbst.)

Kultur von Tumoren in vitro.

Die Annahme lag nun sicherlich nahe, daß die Züchtung von Tumorzellen außerhalb des Verbandes des Organismus noch leichter gelingen werde als diejenige normaler Gewebszellen. Diese Voraussetzung hat sich auch in vollem Maße als zutreffend erwiesen. Während z. B. Knorpel erst nach drei Tagen zu treiben begann und nur langsam weiter wuchs, während ferner das Wachstum von Nierengewebe erst nach 12 Stunden bemerkbar wurde,

1) M. R. Lewis and W. H. Lewis, John Hopkins Hospital Bull. **22**, 126 (1911) und Journ. Amer. Med. Assoc. **56**, 17 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **12**, Nr. 392.

fing ein Stück Tumorgewebe von einem Hühnchen schon in der dritten Stunde nach Eintragung in das plasmatische Medium zu wachsen an, und es konnte geschehen, daß dasselbe bereits nach 48 Stunden das Zwanzigfache seiner ursprünglichen Größe erreicht hatte[1]).

Die Kultur lebenden Tumormateriales gelang mit solcher Sicherheit, daß *Lambert* und *Hanes* Ratten- und Mäusesarkom in 80 bis 90% der Fälle in vitro angehen sahen. Auch gelingt es, mit dem so gewachsenen Tumorgewebe unschwer, bei normalen Tieren durch Transplantation neue Tumoren zu erzeugen. Aus den wachsenden Geschwulststückchen werden zahlreiche Zellen an das Medium abgegeben, welche zum Teil durchaus amöboiden Charakter tragen, Pseudopodien ausstrecken, sich aktiv bewegen, durch Phagocytose Karminkörnchen in sich aufnehmen und karyokinetische Teilungsfiguren aufweisen. Es drängt sich hier unmittelbar die Anschauung auf, daß sich die Zellen bösartiger Geschwülste wie niedere einzellige Wesen parasitärer Natur verhalten, denen die Fähigkeit innewohnt, sich schnell zu vermehren und durch Zerstörung benachbarter normaler Zellen sich günstige Existenzbedingungen zu schaffen[2]).

Carrel und *Burrows* haben weiterhin das Wachstum von Tumorfragmenten in normalem und sarkomatösem Plasma verglichen. Im letzteren, zum mindesten in demjenigen des Tumorträgers selbst, wuchsen Geschwulststückchen rapide. Auch Milzfragmente von Embryonen gingen viel besser in sarkomatösem als in normalem Plasma an. Man kann angeblich die das Wachstum aktivierende Eigenschaft dem normalen Plasma dadurch verleihen, daß man eine geringe Menge von Sarkomextrakt hinzufügt. Die so erzielte Wachstumsbeschleunigung embryonaler Milz war eine so enorme, daß in einem Falle ein Stückchen embryonaler Milz sich innerhalb 48 Stunden auf das Vierzigfache des ursprünglichen Volumens vergrößert hatte[3]).

---

1) A. Carrel and M. Burrows, Journ. Amer. Med. Assoc. **55**, 1379 (1910), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, Nr. 781.

2) R. A. Lambert and F. M. Hanes, Journ. Amer. Med. Assoc. **56**, 33, 791 (1911) und Journ. of experim. Med. **13**, 495 (1911).

3) A. Carrel and M. Burrows, Journ. Amer. Med. Assoc. **56**, 32, zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, 470 (1911).

Die Säfte tumorimmuner Individuen scheinen keine spezifischen cytolytischen Substanzen zu enthalten; wenigstens wächst Sarkomgewebe im Plasma immuner Tiere geradeso gut wie in normalem Plasma[1]).

Die gewaltige Tragweite der Entdeckung dieser Arbeitsmethode liegt wohl derart auf der Hand, daß es überflüssig wäre, darüber Worte zu verlieren. Sehen wir doch das Krebsproblem gewissermaßen aus dem Dunkel der Geschehnisse in der Tiefe des Organismus in das Reagensglas gebannt und mit hochgespannten Erwartungen werden wir weiteren merkwürdigen Funden auf diesem Gebiete entgegensehen dürfen.

Filtrierbares Sarkom-Virus.

Unerwartet und überraschend klingt auch eine andere über den Ozean herübergelangte Nachricht, die ebenfalls aus dem *Rockefeller*-Institut ihren Ursprung genommen hat. *Rous* hat gefunden, daß, wenn er Stücke hochmaligner Hühnersarkome mit Ringerscher Flüssigkeit verrieben und die Suspension durch ein Berkefeldfilter (das nicht einmal den winzigen Bacillus prodigiosus passieren ließ) durchgetrieben hatte, das Filtrat noch befähigt war, bei Impfung Tumoren von durchaus gleichem morphologischem Charakter wie das Ausgangsmaterial zu produzieren, die ihrerseits ihren malignen Charakter bei der Impfung offenbarten[2]). Man weiß wahrhaftig nicht, was man sich davon denken soll. Wird es wirklich dahin kommen, daß man die malignen Tumoren den »Infektionskrankheiten mit filtrierbarem Virus« anreiht, zu denen man heute die Pocken, die Wutkrankheit, das gelbe Fieber, die Schweinepest und viele andere Krankheiten zählt? Ich glaube, man kann es niemandem übelnehmen, wenn er sich vorderhand noch gegen die Zumutung einer solchen Auffassung sträubt. Aber wird das auf die Dauer möglich bleiben?

Heilserum gegen Krebs.

Wir wollen nunmehr noch einen Blick auf jene Seite des Geschwulstproblemes werfen, welche die größten Hoffnungen und vielleicht auch die größten Enttäuschungen in sich birgt: ich

---

1) R. A. Lambert and F. M. Hanes, Journ. experim. Med. **13**, 506 (1911).

2) P. Rous (Rockefeller Institute, New York), Journ. Amer. Med. Assoc. **56**, 198 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, 468 (1911). P. Rous and J. B. Murphy, Journ. Amer. Med. Assoc. **56**, 740 (1911), zit. n. Zentralbl. f. d. ges. Biol. **11**, Nr. 2199.

meine die Frage der Immunisierung gegen maligne Neoplasmen.

Man hat auf sehr verschiedenen Wegen eine solche Immunisierung zu erzielen erhofft. Schon der Däne Jensen[1]), dessen Arbeiten über das transplantable Mäusekarzinom mit Recht für klassisch gelten, hat den Versuch gemacht, ein Heilserum gegen Karzinom herzustellen. Er hat Kaninchen mit steigenden Mengen von zerstoßenen Krebsmassen vorbehandelt und nun die Wirkung des so gewonnenen Serums an Tumormäusen versucht. Er sowohl wie *v. Leyden* und *Blumenthal* und andere, welche Versuche ähnlicher Art ausgeführt haben, sahen in manchen Fällen eine Rückbildung oder doch einen Wachstumsstillstand der Tumoren eintreten. Doch sind die Erfolge weder zahlreich noch regelmäßig genug, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß die Hoffnungen gerade in dieser Richtung in letzterer Zeit ziemlich herabgeschraubt worden sind. Auch die theoretisch sicherlich berechtigten Versuche, eine spezifische Karzinombehandlung auf die »Epitheliotoxine« *v. Dungerns* zu basieren (d. h. auf die Gewinnung cytolytischer, speziell gegen Epithelien eingestellter Sera, die durch Vorbehandlung von Tieren mit Epithelinjektionen gewonnen worden waren), haben zu keinem praktischen Resultate geführt.

Impfung mit abgeschwächtem Virus.

Um so mehr Interesse beanspruchen Versuche in anderer Richtung, denen der Gedanke der Impfung mit »abgeschwächtem Virus« zugrunde liegt. Ein solches stellen, nach *Ehrlichs*[2]) Beobachtungen, hämorrhagische Mäusetumoren dar, die nur in den seltensten Fällen zu einer Weiterimpfung geeignet sind. Durch Vorbehandlung mit diesem abgeschwächten Virus gelang es nun *Ehrlich*, bei Mäusen eine Immunität in 60 bis 90% aller Fälle zu erzielen, während die Impfung bei den Kontrolltieren in einem ungefähr ebenso großen Prozentsatze positiv ausfiel. Das ist ein großer und positiver Erfolg, der auch von *Bash-*

1) C. O. Jensen, Zentralbl. f. Bakteriol. **34**, 28, 122 (1903); Intern. Med. Kongreß Budapest 1905. v. Leyden und Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. **1902**, 637. H. und A. Grünbaum, Lancet **1911**, I, 879.

2) Vgl. M. Jacoby, Einführung in die experimentelle Therapie. S. 108—114. Verl. von J. Springer. Berlin 1910.

ford[1]) bestätigt worden ist. Es ist dies um so interessanter, als es sich um eine Form von »Panimmunität« zu handeln scheint und ein gegen Karzinom immunisiertes Tier auch gegen Sarkom und Chondrom immun ist und umgekehrt. Die Artspezifizität des Vorganges ist keine absolute, insofern es *C. Lewin*[2]) gelungen ist, Mäuse mit Rattenkarzinomen zu immunisieren und zwar mit geradezu schlagendem Erfolge: während bei den vorbehandelten Tieren nach vier Wochen fast stets jede Spur von Tumorbildung ausblieb, fanden sich bei fast 90% der Kontrolltiere zum Teil kirschengroße Tumoren. Die Immunität, die auf diesem Wege gewonnen wird, kann, wie es scheint, unter Umständen eine lokale sein; z. B. kann die Einpflanzung eines subkutanen Tumors zuweilen nur das subkutane Gewebe, nicht aber den Gesamtorganismus schützen, während ein peritonealer Tumor dies imstande ist[3]). Eine vollständige Desintegration der Tumorzellen benimmt denselben nach *Haaland* jegliche immunisatorische Fähigkeit und es soll zur Entfaltung der letzteren unerläßlich sein, daß die Zellen nicht nur leben, sondern auch einige Zeit gewachsen sind[4]).

Eine Beobachtung von *Uhlenhuth*[5]), dem die Immunisierung dadurch gelungen ist, daß er Tumorgewebe, in eine Fischblase eingeschlossen, intraperitoneal eingeführt hat, steht damit vielleicht nur in einem scheinbaren Widerspruche, da ja das Tumorgewebe innerhalb der Fischblase (ebensogut wie in vitro) weitergewachsen sein könnte. Andere Beobachtungen, wie die von *F. Blumenthal*[6]), der das Autolysat eines Spindelzellensarkoms befähigt fand, Rattentumoren zum Rückgange zu bringen, sind dagegen mit obiger Anschauung nicht vereinbar.

Daß man der Versuchung, die im Tierexperimente gemachten

---

1) E. F. Bashford und R. S. Russel, Proc. Roy. Soc. **82**, 298 (1910), zit. n. Biochem. Zentralbl. **1910**, Nr. 702.

2) C. Lewin, Ergebn. d. inneren Med. **1**, 207 (1908).

3) K. Kraus, E. Ranzi und H. Ehrlich, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **6**, 665 (1910), vgl. dagegen W. H. Woglom, Lancet **1911**, II, 93.

4) M. Haaland, Proc. Roy. Soc. **82**, 293 (1910).

5) Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen, Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte **36**, 488 (1911), vgl. dort das **Literaturverzeichnis.**

6) F. Blumenthal, Med. Klinik **6**, 1982 (1910).

Erfahrungen auf Menschen zu übertragen, nicht widerstehen konnte, ist selbstverständlich; es liegen bereits einige ermutigende Resultate vor; doch sind diese Dinge viel zu neu und viel zu schwer zu beurteilen (schon deswegen, weil regressive Veränderungen, ja sogar Vernarbungs- und Heilungsvorgänge beim Krebse auch spontan vorkommen können), als daß es heute möglich wäre, sich darüber ein klares Urteil zu bilden[1]).

So ist z. B. aus Manila über Versuche berichtet worden, wo Krebspatienten (ähnlich wie dies bereits früher im Heidelberger Samariterhaus geschehen war) größere Mengen ihrer eigenen Tumorsubstanz subkutan injiziert erhielten, ohne irgendwelche wahrnehmbare Schädigung dadurch zu erleiden und wo die Injektion angeblich eine Erweichung und ein Verschwinden der Tumormassen zur Folge hatte. Einem Filippino, bei dem nach Operation eines Wangenkrebses ein Rezidiv aufgetreten war, wurde Krebsvaccine (also ein Teil seines eigenen Tumors) injiziert; daraufhin soll die krebsige Infiltration verschwunden und der Patient nach einem Jahre frei von Krebs gewesen sein[2]).

Immunisierung durch normale Gewebsteile.

Höchst interessant ist nun die Erkenntnis, daß eine gewisse relative Immunität gegen Neoplasmen nicht nur durch Vorbehandlung mit Tumorgewebe, sondern auch mit normalen Gewebsteilen erzielt werden kann. Es liegen Beobachtungen dieser Art von *Schöne*, *Bashford*, *Michaelis*, *Lewin*, *Fichera*[3]), *Woglom*[4]) vor, die sich größtenteils auf die Vorbehandlung von Mäusen mit Embryonen, Hautstücken, Leberzellen, Milz und Blut von derselben Tiergattung beziehen. Es scheint, daß normalen Zellen wirklich ein gewisser Grad immunisatorischer Schutzkraft innewohnt, die sich aber sicherlich innerhalb enger Grenzen hält. (So konnte *Apolant*[5]) die Angabe, daß es gelinge, durch Injektion der körpereigenen exstirpierten Milz bei Tieren eine Tumorimmunität zu erzielen, nicht bestätigen.) Auch Autolysate von Em-

1) Vgl. G. Fichera, Tumori II., Therapia, Turin 1911.

2) A. F. Coca und P. K. Gilman, Philippine Journ. of Science **4**, 391 (1909).

3) Fichera, l. c.

4) W. H. Woglom (Imperial Cancer Research. Fund, London), Journ. of experim. Med. **12**, 29 (1910), vgl. dort die **Literatur.**

5) Apolant und Marks, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **10**, 153 (1911).

bryonen sollen wirksam sein, ebenso wie sogar Extrakten aus verschiedenen Organen angeblich die Fähigkeit innewohnt, bei subkutaner Injektion die Immunität gegen Karzinom zu erhöhen[1]).

Man hat in Bezug auf die Therapie des Karzinoms schon so viele bittere Enttäuschungen erlebt, daß man die mitgeteilten Erfolge nicht allzu sanguinisch beurteilen wird. Immerhin muß man aber, bei aller Skepsis, zugestehen, daß zwei Tatsachen bewiesen und durch das Tierexperiment wohl fundiert sind: die Übertragbarkeit maligner Neoplasmen durch Impfung, sowie auch die Möglichkeit, Tiere durch entsprechende Vorbehandlung innerhalb gewisser Grenzen gegen eine solche Impfung immun zu machen. Das ist immerhin eine Grundlage, auf der man weiterbauen kann und weiterbauen wird und die uns berechtigt, mit schönen Hoffnungen in die Zukunft zu blicken. Daß wir, die wir heute leben, von einer Verwirklichung derselben noch sehr viel zu sehen bekommen dürften, glaube ich freilich nicht. Doch gebe ich mich der frohen Erwartung hin, daß für spätere Generationen einst der Tag kommt, wo die Menschheit sich der Feindesschar der malignen Neoplasmen mit wirksamen Waffen erwehren wird.

Möge es der biochemischen Wissenschaft vergönnt sein, bei der Befreiung der Erdenbewohner aus dem Banne der Schmerzen und Qualen werktätig und erfolgreich mitzuwirken!

1) G. L. Rohdenburg, F. D. Bullock und P. J. Johnston (New York), Arch. of Intern. Med. **7**, 491 (1911).

Ende des ersten Bandes.

NAMENREGISTER.

Abderhalden, E. 4. 6. 7. 8. 10. 61. 81. 85. 89. 92. 98. 101. 103. 105. 107. 108. 111. 243. 306. 408. 553. 555.
— u. Baumann 62.
— Bloch, B. u. Rostoski, P. 49.
— u. Blumberg, P. 17.
— u. Einbeck, H. 59.
— — u. Schmid, J. 59.
— u. Funk, C. 105. 107.
— — u. London 296.
— u. Guggenheim, M. 103. 536.
— u. Hirsch, P. 103.
— — u. Schüler, J. 103.
— u. Kautsch, K. 57. 427.
— — u. Müller, F. 427.
— u. Kempe, M. 62. 103. 376.
— Koelker, A. H. u. Medigreceanu, F. 554. 555.
— u. London, E. S. 296.
— — u. Pincussohn, L. 70.
— u. Medigreceanu, F. 543. 555.
— u. Müller, F. 187. 188. 408.
— u. Pinkussohn, L. 555.
— u. Rona, P. 92. 555.
— u. Slavu 74. 408. 427.
— u. Strauß, E. 515.
— u. Thies. 408.
— u. Rostoski 8. 511.
— u. Zemplén, G. 521.
Abel, J. C. 407.
— u. Davis, W. S. 524.
Abelous, Soulié u. Toujan 409.
Abramow 299. 300.
— u. Samoilovicz 299.
Achard 254.
Ackermann, D. 32. 34. 35. 36. 37. 38. 59. 148. 151.
— u. Kutscher, Fr. 35. 39.
— u. Schütze, H. 37.
Acree, S. F. 63.
Adamkiewicz 63. 65.
Addis, F. 207. 208.
Adler, O. 52.
— u. Thaler, H. 472.
Ahlfeld 368.
Albrecht u. Zdarek, E. 56.
Albu u. Neuberg 269.
Aldrich 407. 492.
— u. Jones, W. 70.
Allard, H. 387.
— u. Weber, S. 512.
Almagia, M. 472.
Alsberg, C. L. 111. 123. 530.
— u. Clark, E. D. 225.
— u. Hedblom, C. A. 521.
Altmann 109.
Alwens, W. 255.
Anderson u. Bergmann 452.
Angioldella 448.
Apolant 541. 542. 558. 574.
— u. Marks 581.
Araki 256. 518. 520.
Arnold, V. 69.
Argiris, A. 179.
Aron, H. 263. 274. 278. 281. 514. 522.
— u. Hocson, F. 281.
— u. Seebauer 274. 277.
Arthus 195. 196.
— u. Dastre 198.
— u. Schafermann, R. 478.
Arzt 565.
Ascoli 113. 366. 399. 400.
— u. Grazia, F. de 550.
— M. u. Izar, G. 566.
Aschner, B. 481. 482.
— u. Grigoriu, Chr. 360.
Aschoff, L. 331.
Aschenheim, F. 478.

Asher, L. 247. 250. 251. 290. 292. 379. 380. 385. 391. 411. 412. 447. 448. 496. 499.
— u. Barbéra 250.
— u. Bruck 391.
— u. Flack, M. 447.
— Großenbacher, H. 499.
— u. Kusmine 250.
— u. Tropp 391.
Askanazy, M. 267. 512.
Atwater, O. 154. 157.
Auerbach, P. 477.

Bab, H. 486. 491.
Bach 535. 536.
— u. Chodat 536.
Backmann, E. L. 160.
Bacmeister 303. 304. 331.
Baer, J. 554.
Baginsky 277.
Baglioni, S. 160. 333.
Bahrdt, H. u. Edelstein 275.
Bainbridge, F. A. 251.
— u. Beddard 383.
Baldes, Heichelheim u. Metzger 396.
Baldi 290.
Ballet u. Enriquez 448.
Bamberg 559.
Bang, J. 94. 118. 120, 125. 126. 127. 167. 168. 171. 174. 178. 211. 324. 503. 542.
— u. Raaschou 125. 126. 127.
Banti, G. 498.
Bar u. Dauny 371.
Barbéra, A. G. 250. 287.
Bardachzi, F. 62. 212.
Barcroft, J. u. Straub, H. 385.
— u. Brodie, T. G. 382.
Barger, G. 36. 434. 435.
— u. Dale, H. H. 39. 187. 434. 435.
— u. Walpole 35. 39.
Bartel, J. 507.
Basch, K. 358. 359. 505. 506.
Bashford 573. 581.
— u. Haaland 541.
— E. F. u. Russel, R. S. 580.
Baskoff, A. 171.
Basler 384.
Bataillon 350.
Batelli, F. 200. 409. 411. 423.
— u. Boatha, G. B. 413.
Battistini 182.
Bauer, F. 118. 124.
— J. 561.
— R. 234.
Baum, E. W. 208.
Baumann 33. 38. 47. 48. 72. 343. 444.
Baumgarten 178.
Bayer, G. 293. 404. 405. 407. 409. 410. 411. 421. 424. 428. 450.
— u. Peter, L. 490.
— R. 499.
Bayliß 247.
— u. Starling, E. H. 287. 553.
Bebeschin, K. 152.
Beebe 473. 544.
Bendix, E. u. Ebstein, E. 117.
Benedikt 154.
Bennecke, A. 428.
Bethe, A. 180. 183. 184. 522.
Berdez u. Nencki, M. 524. 525.
Berg, E. 270. 276.
Bergell 105.
— P. u. Dörpinghaus 543.
— u. Feigl, J. 16.
— u. Liepmann 369.
— u. Schütze 559.
Bergmann, G. v. 307. 362. 363.
— u. Bamberg 559.
— u. Meyer, K. 561.
Berkeley, W. S. u. Beebe, S. P. 478.
Berlin 153.
Bermbach, P. 293.
Bernert 26.
Bertelli 450.
Berti 290.
Bertrand, G. 407. 528. 536.
— u. Bourquelot 528.
— u. Mutermilch, W. 539.
Berzelius 2.
Biberfeld, J. 393.
Bickel, A. 294. 296.
Biedermann, W. 164. 263. 528.
Biedl, A. 333. 337. 353. 360. 364. 404. 411. 412. 415. 416. 424. 428. 429. 437. 466. 467. 473. 474. 480. 481. 482. 483. 485. 486. 488. 493. 494. 503.
— u. Braun, L. 429.
— u. Kraus, R. 294.
— A. u. Königstein, R. 360.

Biedl, u. Wiesel, J. 406.
Bienenstock 40.
Biffi 239.
Bing, J. 170.
Birch-Hirschfeld 533.
Birchard, F. 87.
Bircher E. 279. 442. 473.
Birk, W. u. Orgler, A. 275.
Birkelbach, W. 400. 402.
Bittorf, A. 417.
Bizzozero 197. 534.
Blendermann 46. 47.
Bloch, E. 43.
Blooker, J. W. 254.
Blum, F. 466. 471. 472.
— L. 52.
Blumberg, P. 99.
Blumreich, L. u. Jakoby, M. 500.
Blumenthal, F. 66. 545. 546. 553. 556. 558. 562. 580.
— u. Brahn 562.
— u. Jacoby, E. 65.
— — u. Neuberg, C. 554.
— u. Lewin 546.
— u. Neuberg, C. 555.
— u. Wolff, H. 554.
Boas, K. 410.
Bock, J. 385.
Bodong, A. 204.
Bogdanow, E. 158.
Boggs, Th. R. 198.
Bohr u. Hasselbach 376.
Böhm, B. 250.
— R. 185.
Bolaffio 450.
Bolognesi, G. 296.
Bondi, S. u. Müller, E. 310.
Bondzynski u. Gottlieb, R. 547.
— Dombrowski, St., u. Panek, K. 547.
Bonis, de 384. 387.
— u. Susanna 489.
Boos, W. F. 111.
Borchhardt, L. 34. 482. 484. 485. 487.
— u. Lippmann, H. 512.
Born 355.
Bornstein 155.
Borrel u. Haaland 573.
Boruttau, F. H., 187. 193. 353. 404. 409. 424. 426.
Borst u. Enderlen 441.
Bottazzi 247. 290.
— u. Onorato 384.
Böttcher 408.
Bouin, P. u. Ancel, P. 336.
Bouma 65.
Boveri 348.
Bradford 386. 401. 402.
Brahn, B. 562.
Brasch 33. 34.
— W. u. Friedmann, E. 14.
— u. Neuberg, C. 34.
Braun, J. v. 14.
— L. 428.
Braunstein, A. 560.
— u. Kepinow 560.
Breinl 243.
Breuer, R. 453.
Brieger 36. 38. 152.
— u. Trebing 561.
Brigl, P. 60.
Brodie 425.
— u. Halliburton, W. D. 182.
— u. Richardson, S. W. 133.
— u. Russel 208.
Bröking, E. u. Trendelenburg, P. 411. 457.
Brown, W. H. 473.
— Graham, T. u. Cathcart, E. P. 159.
Brown-Séquard 137. 338.
Brubacher, H. 273.
Brücke, E. v. 130.
— E. Th. v. 414.
Brugsch, Th. 239.
— u. Joshimoto 228.
— u. Kawashima, K. 237.
— u. Retzlaff 239.
Bruno, J. 294.
Brunton, L. 259.
Brysch, J. W. 70.
Bucura, K. 354.
Buchanan 195. 199.
Buckmaster 208.
Bujnicwiz, K. 386.
Bürgi, E. 389.
Burian, R. 111. 113. 114. 120. 121. 122. 123. 159. 340. 341. 380.
— u. Schur, H. 129.
Burridge, W. 146.
Bürker 197. 208.

Busch, F. W. 250.
Busquet, H. u. Pachon, V. 365.
Bywaters 246.

Calmann 432.
Camus, L. 435.
— u. Gley 341.
Callum, Mc. 469. 473.
— E. V. Mc. u. Hart, E. B. 271.
— W. G. Mc. u. Vögtlin, C. 472. 478.
Calzolari, A. 506.
Cannon, W. B. u. Paz, D. de la 412.
Canter 448.
Capobianco 467.
Cappezzuoli 278.
Carlson, A. J. 247. 448. 454.
— Greer, J. R. u. Becht, F. C. 251.
— u. Jacobson, Cl. 469. 470. 471. 472.
— u. Wölfel, A. 464. 465.
Carnot, P. u. Slavu, G. J. 279.
Carrel 441.
— u. Burrows, M. 575. 577.
Caselli 481. 487.
Caspari 155. 277.
Cattaneo, C. 264. 277.
Ceconi, A. 402.
Ceni, C. u. Besta, C. 442. 470.
Cerletti, U. 486.
Cerny, K. 522.
— u. Kaan 558.
Cervello, u. Breinl, F. 242.
Cesana, G. 207.
Cevidalli 212.
—A. u. Leoncini, F. 414.
Charcot 437.
Charnas, D. 232. 234.
Charrin et le Play 43.
Chauveau 154.
Chiari, R. u. Fröhlich, A. 478.
— u. Januschke, H. 258.
Chittenden 154.
Chodat 535.
— u. Staub 535. 536.
Chossat 277.
Christiani 441. 473.
Chvostek, F. 456. 476.
Claghorn 489.
Clairmont u. Ranzi 43.
Claude, H. u. Blanchetière, A. 444. 464.
Clève 312. 314.
Clowes, H. A. u. Baeslack, F. W. 569.
— u. Frisbie 544.
Cobliner, S. 561.
Coca, A. F. u. Gilman, P. K. 581.
Cohnheim, J. 250. 253.
— O. 6. 22. 61. 71. 78. 89. 93. 109. 111. 128. 132. 247. 503. 511. 522.
— u. Ribbert 571.
Cohnstein 247.
Cole 61.
Collingwood 196.
Colwell 562.
Colzi 471.
Commessati, G. 410. 424.
O'Connor 411.
Conradi 204.
Cooke, J. V. 471. 478.
Coronedi, G. 450. 451. 475.
Corson Withe, E. P. u. Löb, L. 569.
Cousin, H. 168. 176.
Cramer 355.
— H. 361.
— W. 174. 178. 179.
— u. Lochead 369.
— W. u. Marshall, F. H. 361.
— u. Pringle 542.
Cristea, G. M. u. Denk, W. 206.
Crowe, S. J., Cushing, H. u. Homans, J. 480.
Crohnheim u. Müller, F. 273. 277.
Crudden, F. H. Mc. 278. 362.
Curatolo u. Taruli 362.
Curtius, Th. 29. 97. 101. 310. 311.
Cushing, H. 480. 482. 484.
Cushny 387. 408.
Cuttat-Galizka, M. 251.
Cybulski, 411. 424.
Cyon, E. v. 445. 446. 448. 488. 489. 493.
Czubalski, F. 205.

Dakin, H. D. 47. 51. 54. 63. 434.
Dale, H. H. 490.
— u. Dixon, W. E. 39.
— u. Laidlow, P. P. 39.
Dallinger, W. H. 134.
Danielson, W. 474.

Danilewski, B. u. Selenski, M. 510.
Dastre 194.
— u. Floresco, N. 206.
— u. Pawlow 286.
Davenport, C. B. 134.
— u. Castle 134.
Dedekind, A. 75.
Deetjen, H. 197.
Delâge 348.
Delezennes 197. 199.
Delrez, L. 138.
Denk 209.
Destrem 320.
Dessy u. Grandis 427.
Dewitz 530.
Dhéré, Ch. 21. 225.
Dibbelt 274.
Diem 424.
Diels, O. u. Abderhalden, E. 324. 325.
Dilling, W. 212.
Dixon 425.
— u. Halliburton, W. D. 494.
— u. Taylor 369.
Dodds-Parker 402.
Doeschate, A. ten 373.
Domarus, A. v. 497.
Donath 269.
Dougall, Mc. 163.
Doyon 194.
— Morel u. Kareff 195. 292.
— — u. Policard, A. 203.
— Gautier u. Policard 237.
— — Morel, Kareff u. Policard 202.
Drechsel 13. 72. 522.
Dreser 384. 392.
Dreyer, G. P. 411. 412.
Dreyfuß, B. J. 374.
Ducceschi 198. 522. 527.
Dunbar, W. P. 346. 347.
Durham 530. 536.
— u. Jacobson, C. 172.
Dungern, E. v. 345. 579.

Ebner, V. v. 263.
Ebstein, E. 117.
— u. Nicolaier 384.
Eckert 433.
Eckhard, C. 290.
Edmunds, W. 437. 448. 468.
Edwins, A. J. u. Laidlow, P. P. 409.
Ehrlich, P. 234. 541. 542. 579.
— F. 11. 15. 102.
— u. Wendel, A. 11.
— H. 567.
— u. Apolant 573.
Ehrmann, R., 26. 411. 412. 420. 421. 422. 425. 427.
— S. 226.
Ehrström 371.
Eichholz, A. 231. 246.
Eichler u. Latz 289.
Eiselsberg, A. v. 143. 209. 437. 438. 441. 442. 458. 467. 473. 474. 549.
— u. Frankl-Hochwart, L. v. 483.
Elias, H. 566.
Ellinger, A. 32. 33. 34. 38. 48. 61. 63. 64. 65. 66. 67. 69. 70. 149. 231. 247. 248. 395. 511.
— u. Flammand, C. 61. 68.
— u. Gentzen, M. 64.
— u. Kotake 47.
— u. Prutz, W. 64.
Elliot 425.
Embden, H. 53.
— G. u. Knoop, F. 246.
— u. Fürth, O. v. 423. 424.
— Salomon, H. u. Schmidt, Fr. 53.
Emile-Weil, P. 208.
— u. Boyé, G. 208.
Emmerling 37.
— u. Reiser 37.
Emerson, Ch. P. 552. 554.
Enderlen 441.
Engeland, R. 19. 151. 153.
— u. Kutscher, F. 151.
Engelmann, F. 375.
— Th. 163. 164.
Enriquez u. Hallion 189.
Eppinger, H. 298. 299. 300. 536. 538. 554.
— Falta, W. u. Rudinger, C. 439. 448.
— u. Heß, L. 457.
— u. Noorden, K. H. v. jun. 458.
— P. 214.
Erdheim, J. 467. 476. 477. 482. 506.
Erlandsen 158. 168. 171.
Erlenmeyer, E. jun. 14.

d'Errico, G. 251. 290. 358.
Escherich, Th. 40. 476.
Etienne, G. u. Fritsch 279.
Etti, C. 228.
Ewald 452.
— C. A. 437.
Ewins, A. J. 410.
Exner, A. 430. 485. 487. 558.
— S. 334. 335. 345.
— A. u. Heyrovsky, H. 304.

Falk 184. 362.
— F. 176. 428. 429.
— F. u. Hesky 550.
— Salomon u. Saxl 550.
Falta, W. 48. 49. 450.
— u. Ivcovic, L. 424.
— u. Langstein, L. 49.
— u. Rudinger, C. 469.
Falloise, A. 43. 288.
Fano, J. u. Zanda 469. 471.
Farini 443.
— u. Vidoni, G. 504.
Farkas, K. 376.
Faust, E. 39. 245.
Fenyvessy, B. v. 293. 443. 446.
Ferroni 370.
Fichera 481. 488. 581.
Fick 154.
Fießinger, N. 297.
Filehne u. Biberfeld 387.
Fischel, A. 371. 531.
Fischer, B. 483. 570.
— E. 4. 8. 13, 14. 18. 24. 29. 30. 57. 80. 82. 97. 98. 102. 104. 105. 106. 107. 113. 115. 122.
— u. Abderhalden, E. 12. 23. 80. 81. 105. 107.
— u. Böhner, R. 58.
— u. Cone, L. H. 103.
— u. Fiedler, A. 103.
— u. Harries 5.
— u. Königs, E. 103.
— u. Leuchs, H. 14.
— u. Luniak, A. 103.
— E. u. Raske, K. 14.
— u. Reif, G. 103.
— u. Roesner, H. 103.
— u. Röder, G. 115.
— u. Scheibler, H. 103.
— u. Schöller, W. 103.
Fischer, u. Sususki 103.
— Sususki, U. u. Gerngroß, O. 103.
— u. Warburg, O. 15.
— u. Weigert, F. 14.
— u. Zemplén, G. 57.
— H. 103. 236.
— M. H. 139. 141. 145. 255. 256. 257. 347.
— u. Moore, G. 139. 255.
Fischl, R. 396.
Fischler, F. J. 237. 238.
— u. Groß, W. 265.
— u. Schröder 296.
Flatow 50.
Flächer 408.
Fleig, C. 288. 343.
— u. Lefèbre 196.
Fletscher, W. M. 141. 144. 146.
— u. Henderson, V. E. 390.
— u. Hopkins, F. G. 146.
Flesch 269.
Foá, C. 359.
— u. Aggazzotti 536.
— u. Pellacani 199.
Foges, A. 338. 362.
— u. Hofstätter, R. 491.
Folin, O. 135.
Formiggini 420.
Forster u. Voit, E. 277.
Forsyth, D. 476.
Frank, E. 433.
Frankl-Hochwart, L. v. 476. 494.
— Fröhlich, A. 490.
Fränkel, A. 412. 421. 456.
— u. Offer 518.
— L. 355.
— u. Cohn, F. 355.
— S. 48. 58. 59. 174. 175. 178. 179. 180. 282. 407. 520.
— u. Allers 410.
— u. Bolaffio. 172.
— u. Dimitz, A. 175. 176. 180.
— u. Elias, H. 175.
— u. Kelly, A. 518.
— u. Linnert, K. 177.
— S. u. Neubauer, E. 176.
— u. Nogueira, A. 172.
— u. Offer 172.
— u. Pari, G. A. 172.
Franz, F. 204.
Fredericq, L. 529.

Frenzel 155.
Freudenberg, E. 388.
Freund, E. 202.
— u. Joachim, J. 241. 245.
— u. Kaminer, G. 564. 565.
— u. Mohr 374.
Frey, E. 381. 389.
— M. v. 133. 135. 390. 424.
Friedel u. Craft 315.
Friedemann, U. u. Friedenthal, H. 202.
Friedländer, P. 76.
Friedleben 504.
Friedmann, E. 54. 307. 407. 408. 409.
— u. Maas 481.
Fröhlich, A. 427. 469. 482.
— u. Löwi, O. 426.
Fromherz, K. 47. 56.
Fromhold 236. 237.
Frouin, A. 471. 478.
Fuchs, E. 532. 533.
Fuld 205.
— u. Spiro, K. 195. 198. 241. 244.
Fürbringer 342.
Fürst, V. 561.
Fürth, O. v. 22. 26. 27. 72. 75. 131/137. 146/148. 153. 157. 185. 198. 204. 211. 216. 225. 261. 263. 268. 304. 307. 347. 348. 376. 387. 404. 407. 409. 433. 443. 446. 448. 452. 514. 517. 522. 527. 529. 531. 537.
— u. Friedmann, M. 74.
— u. Lenk, E. 140. 320.
— u. Jerusalem, E. 117. 126. 312. 319. 523. 524. 526. 534. 535. 537.
— u. Russo, M. 519.
— u. Schneider, H. 418. 528. 529.
— u. Scholl, E. 518.
— u. Schwarz, C. 150. 154. 160. 161. 288. 383. 443. 445. 446. 448. 451.
Füth, H. u. Lockemann, G. 373.

Gabriel 262.
Gachet, J. u. Pachon, V. 501.
Gaglio 481.
Galeotti 384. 392.
— u. Giampalino 171.
Gamgee 178.
Ganghofner, F. u. Langer, J. 366.
Gardner, Dorée, Ellis, Fraser, Sandner 332.
Garré 395.
Garrod, A. E. u. Hopkins, F. G. 231. 233.
— u. Hurtley, W. H. 52.
Gaßmann, Th. 262. 264. 277.
Gautier, Ch. u. Hervieux, Ch. 65.
Gautrelet, J. 185. 190. 443.
Gebele 508.
Geddes, A. C. 336.
Georgiewski 443. 448.
Gerard, C. 305.
Gerhardt, D. 40. 41. 232. 239. 433. 495.
Gerhartz, H. 155. 160. 252. 333. 340. 501. 508.
Gessard, C. 529. 530.
Ghedini, G. 465.
Gibson u. Banzhof 244.
Gies, W. J. 179. 250.
Gilbert u. Hercher 235.
Ginsberg, W. 547. 548.
Githens, Th. St. 244.
Gläßner, A. u. Langstein, L. 70.
— u. Singer, G. 291.
Gley 247. 467. 480. 481.
Glikin 168. 175. 328. 510.
Glur 292.
Gnedza, J. 538.
Gobley 168.
Godall 506.
Gogitidse 387.
Goldmann, H., Hetper, G. u. Marchlewski, L. 218.
Goldwait 362.
Goldthwaite, J. E., Painter, C. F., Osgood, R. B. u. Crudden, F. H. Mc. 279.
Goltz u. Ewald 358.
Goodman, E. H. 323. 331.
Gortner, R. A. 523. 530.
Gottlieb, R. 156. 295. 370. 431. 457. 489.
Gottlieb, R. u. Magnus, R. 381. 382. 390.
— u. Stangassinger, R. 148.
Goubau 503.
Goebel 435.

Götsch, Cushing u. Jacobson 483.
Götting 277. 278.
Graf u. Landsteiner 373.
Grafe, E. u. Röhmer, W. 553.
— V. 270.
Graff, E. v. 565.
Grandis 38.
Granström 270.
Grau, W. 207.
Grawitz 452.
Green 196.
Greenwald 471.
Grigaut, A. 331.
Grimmaux 96.
Grober, J. 161.
Groß, O. 245. 550.
— u. Allard, E. 56.
Großer, F. 65.
— u. Betke, R. 476.
Gruber, G. B. 497.
Grünbaum, H. u. Grünbaum, A. 579.
Grund, G. 117.
Grünwald, H. Fr. 388.
Grützner, P. v. 381. 384.
Gruzewska 242.
Guinard u. Martin 443.
Gulecke 296. 472.
Gulewitsch, W. 60. 149. 150.
— u. Amiradzibi, S. 150.
— u. Krimberg 151.
Gull 437.
Günther, G. 343.
Gürber 65. 241. 407.
— u. Hallauer, B. 302.
Guttrie, C. C. 338. 357.
— C. G. 394.
Gurwitsch 384. 385.

Haaland, M. 580.
Haak 243.
Haberer, H. v. 402.
— u. Stoerk 416.
Habermann u. Ehrenfeld 23.
Haberfeldt, W. 476.
— u. Schilder, P. 506.
Haeckel 263.
Hagenbach 437. 467. 468.
Hahn 295.
Haiser, F. u. Wenzel, F. 118. 123. 124.
Halban, J. 354. 359. 360.
Halle 409.
Hallion 364.
— u. Nepper 290.
Halliburton, W. D. 131. 136. 181. 182. 183.
— u. Candler, J. P. u. Sikes, A. W. 492.
Halsted 467. 473.
Hammer, J. A. 502. 503.
Hammarsten, O. 78. 118. 125. 178. 193. 195. 196. 231. 240. 245. 304. 306. 307. 308. 311.
Hamburger, H. J. 247. 251.
Hannes, B. 420.
Hanssen, O. 284.
Handelsmann, D. 190.
Hansemann, v. 545.
Harms, W. 335.
Harnack 446.
Harrison 575.
Hart, C. u. Nordmann, C. 280. 505.
Harvey 473.
Haskovec, L. 443.
Haslam, H. C. 80.
Hatscher 393.
Hausmann, W. 226. 227.
Hawk, P. B. 295. 296.
Hayem 197.
Heckel, F. 12.
Hedin, S. G. u. Rowland, S. 138.
Heidenhain, L. 432.
— M. 140. 247. 248. 249. 250. 287. 378. 384.
Heinatz 443.
Heinecke u. Meyerstein 253.
Heinz, R. 136. 161.
Heitzmann 277.
Hellin 448.
Helly, H. 508.
Henderson, J. 506.
Hennig 452.
Henriques, V. 88.
— u. Gjaldback, J. K. 88. 98.
— u. Hansen, C. 168.
Henze, M. 72. 152. 153. 225. 515.
Herbst, K. 259. 350. 351.
Herlant, L. 111.
Hermann, L. 135. 137. 162.
Herring 489.
Herry, A. 208.

Herter, C. A. 40. 68. 69. 183.
— u. Foster, M. L. 66.
Hertwig, O. 350. 351.
— R. 349. 350.
Herzig u. Meyer 186.
Hetper, J. u. Marchlewski, L. 214.
Heubel 138.
Heubner, W. 169.
Heymann, F. 273.
Heß, L. 154.
— u. Saxl, P. 294. 540. 554.
Hildebrand, W. 238.
Hildebrandt, P. 361.
Hitschmann, F. 374.
Hirokawa, W. 342. 387.
Hirsch, R. 404. 438. 439. 455. 456. 461. 462. 467. 471. 474. 484.
Hirschfeld 524.
Hirschl, J. A. 439, 456.
Höber, R. 247. 343. 379. 384. 385. 392.
— u. Chassin 384.
— u. Kempner 384.
— u. Königsberg 384.
Hochenegg, J. 304. 485. 487.
Hofbauer, J. 367. 372. 374. 491.
— S. 366.
Hoffmann, F. B. 144. 162.
Hofmeister, Franz 3. 24. 25. 26. 28. 29. 30. 78. 79. 82. 131. 240. 241. 243. 262. 264. 265. 267. 268. 323. 361, 374. 375. 407. 418. 525.
— u. Tanaka 265. 267.
Hofstätter, B. 491.
Hohlweg 155.
Holmgren, E. 163.
Holzbach 432.
Hopkins 61. 144.
— u. Cole 63.
— u. Savory, H. 511. 512.
Hoppe-Seyler 213. 256. 262. 278. 519.
Horbaczewski 227.
Horne 196.
Hornowski, J. 413.
Horowitz, L. M. 40.
Horsley 437. 481.
Hoskins, R. G. 486. 507. 508.
Hougardy, A. u. Langstein, L. 437.
Hougthon u. Merril 492.
Howell 489.
Hüfner, G. 211. 286.
Hugounenq u. Morel 9.
Huiskamp, W. 195. 245. 503.
Humboldt, A. v. 1.
Hunt, R. 465.
— u. Seidell, A. 464. 465.
— u. Taveau, R. de 188. 189.
Hunter, A. 94.
Hürthle, C. 164. 325.

Imabuchi 65. 66.
Inagaki 133. 242. 245.
Inouye, K. u. Kotake, Y. 119.
Irvine, J. G. 520.
Isaak u. Velden, R. v. d. 446.
— u. Moeckel, K. 497.
Iscovesco, H. 201.
Iselin, H. 472. 477.
Iwanow, J. 342.

Jacobsen, O. 186.
Jacoby 393.
— M. 292. 579.
Jaffe, M. 55. 63. 65. 67. 231.
— u. Ellinger 546.
Jäger, A. 418. 530.
Jakobi, C. u. Golowinski 137.
Jakson, J. 423.
Januschke, H. 430.
Japelli, G. u. d'Errico, G. 251.
Jardry, Drevet, Lambert 356.
Jawein, G. 500.
Jehle, L. 396.
Jensen 573.
— C. O. 579.
— P. u. Fischer, H. V. 163.
Jerusalem, E. 296.
Jesionek u. Tappeiner, H. v. 568.
Joachim, J. 244. 543.
Joannovics, G. 297. 298. 498.
Joannowics, G. u. Pick, E. P. 293.
Jochmann, G. u. Kantarowitsch, A. 560.
Johansson 154.
John, J. 432.
— W. 402.
Jolin, S. 462.
Jona, J. L. 431.
Jones, W. 119. 120.
— u. Austrian, C. R. 128.
— u. Rowntree, L. G. 128.

Jones, W. u. Schittenhelm, A. 128.
Jörgensen, G. 477.
Joseph, D. R. u. Meltzer, S. J. 470. 471.
Josué 428. 429.
Joteyko, J. 427.
Jowett 407.
Justus 462.

Kaiser, H. 231.
Kahn, R. H. 414.
Kaldeck, R. 549.
Kalmus, F. 212.
Kanitz, A. 168. 340.
Kaposi, H. 207.
— M. 533.
Kapsammer, G. 393.
Karpa, J. 138.
Karplus, J. P. 481.
— u. Kreidl, A. 481.
Kassowitz 280.
Kastle, J. H. 528. 536.
Katzenstein 155.
Kauders, F. 202. 243.
Kauffmann, M. 65. 190.
Kayser 355.
Kehrer, E. 370. 371.
Kelling 571.
Kennaway 159.
Kepinow, L. 554.
Kerry, R. A. u. Rost, E. 136.
Kikkoyi, T. 119.
Kimura 301.
Kinoshita, T. 169. 186.
Kirchheim 433.
Kishi, K. 468.
Kitagawa u. Thierfelder, H. 179.
Klose, H. 458. 459.
— H. u. Vogt, H. 280. 504. 506.
Klotz, O. 265.
Knape, E. V. 257.
Knauer 354.
Knoop, F. 51. 59. 306.
— u. Windaus, A. 59. 60.
Knöpfelmacher, W. 299. 300. 337. 358. 439.
Kobert, R. 212. 445. 522. 536.
Koch, W. 176. 180. 181.
— u. Woods, H. S. 176.
Kocher, A. 437. 441. 442. 445. 458. 459.
Kohn, A. 406. 466.
— R. H. 413.
Kolaczek, H. 56.
Köllicker 342.
Kondo, K. 283.
Königs, E. u. Mylo, B. 16.
Königstein, H. 344. 419. 533.
— u. Heß, L. 227.
Konto, K. 66.
Koeppe 392.
Koranyi 247. 379. 393.
— A. v. 252. 254.
Kossa, J. v. 267.
Kossel, A. 35. 58. 89. 90. 91. 92. 94. 95. 109. 110. 113. 116. 123. 128. 129. 284. 341.
— u. Dakin, H. D. 90. 93. 94.
— u. Freytag 178. 179.
— u. Kennaway, E. L. 25. 91.
— u. Kutscher 5.
— u. Lilienfeld 503.
— u. Pringle, H. 91.
— u. Weiß 10. 95.
Kotake 54.
Kothe 432.
Kottmann 208.
— K. 450.
Kowalewsky, K. 59. 121.
Krafft 5.
Kratschmer, W. 422.
Kraus, F. 452. 456.
— u. Friedenthal 446. 456.
— u. Ludwig, E. 456.
— R., Ranzi, E. u. Ehrlich, H. 568. 580.
— R. 565. 567.
— u. Graff, E. 567.
Krause, F. u. Böninger 462.
Krauß, L. 410.
Krawkow, A. P. 283.
Krehl, L. 252. 395. 399. 400.
Kreidl, A. u. Mandl, L. 344. 366. 367. 372.
Kretschmer, W. 423. 433.
Krimberg 150. 151. 153.
Kriz, F. 134.
Krschischkovsky, K. N. 343.
Kühne 77. 78. 79. 81. 265.
— W. 130. 133. 135.
Külbs 43.
Kuliabko, A. A. 137. 138.

Küllmann 553.
Kusmine 250.
Küster, W. 213. 214. 215. 218. 223. 228. 229.
— u. Fuchs, K. 214.
— u. Mitarbeiter 219.
Kusumoto, Ch. 331.
Kutscher, F. 37. 149. 150. 151. 152. 153. 185.
— u. Rieländer, F. 190.

Ladage, A. A. 237.
Laudenbach, J. 496.
Lambert 364.
— R. A. u. Hanes, F. M. 577. 578.
Lampel, H. 31.
Lamy, H. u. Meyer, A. 382.
Lane-Claypon u. Starling, E. H. 359.
Landau 291.
Landsteiner 346.
Lang, S. 302.
Langheld, A. 18.
— K. 309. 310. 316.
Langley, F. N. 161. 425. 427.
Langlois 423.
Langstein, L. 49. 396.
— u. Meyer, E. 49. 194.
— u. Neubauer, O. 370.
Lanz 448. 469.
Lassar-Cohn 313.
Latschinoff 310. 313. 314.
Latzko 432.
Lavoisier 154.
Läwen, A. 423.
Lazarus-Barlow 247.
Lean, Mc. 169.
Ledderhose 517.
Lederer, R. u. Przibram, E. 360.
Leersum, von 371.
Léger, E. 435.
Lehmann, O. 162. 325.
— K. B. u. Sano 528.
Lehnert, F. 264. 274.
Leischner u. Köhler 473.
Lejoux, H. 362.
Lenhartz, H. 303.
Lenk, E. 141. 520.
Leo, H. 259.
Leopold, J. S. u. Reuß, A. v. 477.
Lépine 448.
Letsche, E. 186.
Letsche K. 313.
Leuchs, W. 57.
— u. Felser, H. 57.
— H. u. Geiger, W. 14.
Levene, P. A. 105. 111. 119. 123.
— u. Alsberg, C. L. 8.
— Beatty, W. A. 105.
— u. La Forge, F. B. 114. 120.
— u. Jacobs, W. A. 114. 118. 121. 123. 124.
— u. Jones 126.
— u. Mandel, J. A. 115. 119. 120. 128.
— u. Rouiller, C. A. 62.
— u. Slyke, van, D. D. 8. 11.
— Slyke, D. D. van u. Buchard, F. J. 78.
— u. Stooky 501.
— u. Wallace, G. B. 105.
Levites, S. J. 31.
Levy, M. 278.
Lewin 541. 581.
— C. 569. 570. 571. 572. 580.
— J. 570.
Lewinsky 243.
Lewis, M. R. u. Lewis, W. H. 576.
— P. A. 283.
Leyden, v. u. Blumenthal 579.
Loeb, A. 155. 287. 396.
— J. 164. 342. 346. 348. 349. 350. 351. 402. 477. 497. 544.
— L. 193. 198. 205. 356. 357. 531. 541. 572. 573.
— u. Fleisher, M. S. 198. 204.
— Fleischer, S. M. u. Hoyt, D. M. 259.
— u. Leopold, S. 575.
— u. Smith, A. J. 204.
— W. u. Higuchi 369.
Löbisch jun., W. 111. 119.
Löbisch jun., W. u. Fischler, M. 230.
Lockhead 178.
Lode 337. 338.
Löffler u. Dörr 443.
Lohmann, A. 185. 186. 188. 189. 443.
Loisel 364.
London, E. S. 128. 296. 558.
— Schittenhelm, A. u. Wiener, K. 128.
Loening ,H. u. Thierfelder, H. 179.

Loew, O. 345.
Löwi, O. 380. 390. 426. 457. 469. 478.
— u. Meyer, H. H. 434.
Löwit 198.
Löwy, A. 338. 339. 353. 362. 363.
Lichtheim 253.
Lichtenstein 374.
Lichtwitz, L. 304. 425.
Liebig 2. 124. 143.
Liebigsche Annalen 22.
Liebermann, H. 17.
Liebermeister, G. 246.
Lieblein, V. 554.
Liebreich 173. 178.
Liepmann, W. 374. 541.
Lifschütz, J. 330.
Lilienfeld, L. 97. 195. 196. 197.
Lillie, R. S. 162. 343.
Lindemann, W. 383. 391. 392. 397.
Linnert, K. 180.
Linossier 364.
Linser 260.
Lippich, F. 16.
Lipschütz, A. 278.
Lissizin 23.
Livon 443.
— u. Peyron 487.
Luciani 376. 471. 472.
Lucien, M. u. Parisot, J. 280. 505.
Luckhardt, A. B. u. Becht, F. C. 500.
Lüdke 448. 500. 517.
Ludwig, E. 304, 325.
— K. 1. 247.
Luksch, F. 414. 420.
Lusena 471. 472.
Lusk, G. 154.
Lussana, F. 160.
Lüthje 339. 362.
Lütkens, E. 207.

Madelung, O. 482.
Magendie 194.
Magnus, R. 247. 249. 253. 290. 379. 380. 383. 384. 385. 389.
— u. Schäfer, E. 381. 491.
Magnus-Levy, A. 154. 239. 269. 279 339. 362. 371. 437. 438. 449. 450 452. 455. 461. 484. 511. 512.
Maillard 65.
Malengreau 503.
Malemück, W. D. 90.
Maly 26. 232. 269.
Mandelbaum, M. 561.
Mandl, L. 356.
Marburg, O. 482. 493.
Marchand, F. 256.
Marchi 183.
Marchlewski, L. 218. 224. 230.
— u. Mostowski 218.
— u. Rettinger 218.
Marcus 561.
Marfori, P. 270.
Marie, P. 484.
Marinesco 481.
Marshall, F. H. u. Jolly, W. A. 354
Masay 483.
Masing, E. 129.
Massaglia 472.
Massen 295.
Materna, L. 422.
Mathews 194. 350.
Mauthner, J. 324. 326.
— u. Suida, W. 324. 326. 327. 328.
Mawrakis 540.
Mayeda, M. 62. 284.
Mayer, P. 170. 272.
Mead 349.
Meigs, E. B. 133. 140. 141. 164.
Meillère, G. 272.
— u. Fleury, P. 272.
Meinertz, J. 170.
Meirowski, E. 419. 530. 533.
Meisenheimer, J. 335. 357.
Meißl 432.
Mellanby, J. 138. 148. 201. 204.
Meltzer, J. J. u. Meltzer, C. 426.
— S. J. 430.
— u. Salant, W. 292.
Mendel, F. 254.
— L. B. 376.
— u. Braddy, H. C. 153.
— L. B. u. Jackson 70.
— u. Leawenworth, C. S. 129.
— u. Underhill, F. P. 188. 271.
Metschnikoff 43. 346.
Metzger 407.
Metzner, R. 379. 382.
Meyer 467.
— E. 49.
— F. 557.

Meyer, H. H. 167. 258. 286. 388. 389. 434. 452.
— u. Gottlieb, R. 161. 189. 287. 289. 389. 391. 452. 478. 509.
— K. 560.
— L. F. 269.
— O. B. 424.
Meyerhoff, O. 350.
Michaelis 581.
Michaud 380.
Micheli 498.
Micko, K. 154.
Miescher 89. 92. 109. 129. 339. 340.
Milian 208.
Minkowski, O. 227. 291. 295. 298. 299. 300. 384.
Möbius, C. J. 455.
Modrakowski, G. 187.
Mohr, L. 273. 511.
Molinari, E. u. Feneroli, P. 324.
Moll, L. 242. 245. 543.
Molleschott 182.
Monaco, Lo. 480.
— u. Rynberck, v. 481.
Monéry, A. 462.
Moore, A. 133. 407.
— B. u. Wilson, E. P. 546.
— Alexander, W., Kelly, R. E. u. Roaf, H. 552.
Moraczewski, W. von 64. 65. 66.
Morawitz 203.
— P. 192. 193. 195. 196. 205. 207. 240. 244. 245. 269. 273.
— u. Bierich, R. 202. 208.
— u. Lossen, J. 207.
— u. Rehn, E. 194. 510.
— R. 203.
Morawski, J. 480.
— S. 481.
Morel, L. 471.
Morgan 348. 349. 350.
Mörner 395.
— C. Th. 48. 73. 281. 515.
— K. A. H. 246.
Moro 42.
Morpurgo, B. 358.
Moruzzi, G. 169.
Moscati, G. 206.
Mosse, M. u. Neuberg, C. 74.
Mott 181.
Moussu 467.
Moynier de Villepoix 268.
Mugde, G. P. 534.
Mühlmann 407.
Müller 183.
— F. 155. 187. 509.
— Fr. 49. 229. 231. 232. 235. 236. 282. 552. 553.
— Joh. 1.
— P. Th. 194. 510.
— W. 179.
Munn, Mc. 231.
Munk, J. u. Senator 393.
Münzer, E. 417. 484. 485.
— E. u. Bloch, F. 237.
Murachi, N. 551.
Muraschew 205.
Mylius 310.

Nasse, O. 135.
Nattan-Larrier u. Ficai 369.
Naunyn 227. 302. 303.
Nelson, L. 89.
Nencki 38. 61. 68. 295. 527.
— u. Marchlewski 224.
— u. Sieber, M. 525.
— u. Zaleski, J. 214. 215. 217. 228.
Nerking, J. 171. 510.
Netter, A. 258.
Neubauer 49. 50.
— u. Huppert 231.
— E. u. Porges, O. 420.
— O. 234.
— u. Falta, W. 49.
— u. Fischer, H. 50. 554.
— u. Flatow 52.
— u. Groß, W. 53.
Neuberg, C. 18. 33. 34. 48. 50. 54. 74. 75. 118. 270. 284. 297. 324. 418. 529. 530. 531. 536. 543. 553. 555. 557. 564.
— u. Blumenthal, F. 23.
— u. Brahn, B. 118. 124.
— u. Cappezuoli, C. 34.
— u. Manasse, A. 15.
— u. Kansky, E. 18.
— u. Karczag 35.
— u. Popowsky 75.
— u. Rauchberger, D. 328.
— u. Rosenberg, E. 15.
Neumann, A. 110. 113. 123. 177. 362. 367.

Neumann, J. u. Herrmann, E. 364.
— u. Vas 362.
Neurath, R. 478.
Neusser, E. v. 417.
— u. Wiesel, J. 417.
Newiasky, P. 34.
Nikolajew 451.
Nikolas, E. 66.
Nishi, M. 388. 389.
Nißl 183.
Nolf, P. 196. 200. 201. 203. 208. 245. 250.
Noll, A. 180. 181. 381. 384.
Noorden, C. v. 252. 253. 254. 393. 395. 397. 398. 399. 400. 450.
Nothmann u. Bruck 396.
Notthaft, von 449.
Nowicki 419.
Nutall, G. u. Thierfelder, H. 41.
Nürnberg, A. 445.
Nußbaum, M. 334. 383.
Nysten 135.

Obermayer 65.
— F. u. Popper, H. 230. 399. 401.
Oechsner de Coninck 38.
Ocana 443.
Oddi 283.
Offer, Th. R. 518.
Öhme, C. 264.
Oker-Blom 138.
Oliver 407.
— u. Schäfer 488. 489.
Oppenheimer, C. 78. 155.
— O. 193.
— u. Aaron 559.
Ord 437.
Orndorff, W. R. u. Teeple, J. R. 228. 229.
Orgler, A. 23. 449.
— u. Neuberg, C. 282.
Oeri 270.
Ortner 549.
Osborne, Th. B. 6.
— u. Clapp, S. H. 105.
— u. Harris, J. F. 114. 120. 122.
— u. Heyl, W. F. 114. 115. 120.
— u. Jones, D. B. 6.
— u. Liddle, L. M. 6.
Osgood 362.
Oshima, F. 367.
Ostwald, W. 139. 347.
Oswald, A. 72. 73. 74. 75. 444. 445. 446. 454. 461.
Otolski, S. W. 510.
Ott, J. 492.
— u. Scott, J. C. 492.
Overton, E. 167. 247.

Pächter, J. 375. 376.
Pagés 196.
Painter 362.
Pal, J. 187. 188. 491.
Paltauf, A. 507.
— R. 303.
Panella, A. 427. 430.
Pankow 355.
Panzer, J. 314.
— Th. 315. 316. 318. 325.
Parhon, Dumitresco u. Nissipesco 478.
Parisot, J. u. Herter, A. 420.
Parnas, J. 176.
Pasteur 41.
Päßler 431.
Patein 195.
Paton, D. N. 340. 506.
— Gulland, G. L. u. Fowler, J. S. 496.
— Watson, B. P. u. Kerr, J. 368.
Patta 364. 430.
Paulesco, N. C. 480.
Pauli, W. 165. 265.
— u. Samec, M. 265. 266.
Paulsen, V. 56.
Pauly 407. 408.
— A. 59.
— H. 75.
— u. Gundermann 75.
Pawlow, J. P. 286. 295.
Payr 441.
Pearce 402.
Peiser 448.
Pekelharing, C. A. 195. 196. 200. 245.
— u. Hoogenhujze, C. J. C. van 159.
Pepere, A. 473.
Peritz, G. 181.
Perutz, A. 227.
Petry, E. 553. 554.
Pettenkofer 154.
Pfaff 393.
Pfannl, M. 9.

Pfaundler, M. 267. 274. 387.
Pfeffer 344.
Pfeiffer 194. 467. 567.
— u. Finsterer 566.
— u. Meyer 469. 473. 477.
Pfister, M. 358.
Pflüger 148. 154. 156. 184. 334. 335.
Phelbs u. Tillotson 6.
Phisalix 530.
Pick, 87. 244.
— E. P. 78. 79. 241.
— u. Pineles, F. 426. 437. 438. 440. 453. 463.
— L. 56.
Piettre 214. 228.
— u. Vila 214.
Piloty, O. 215. 216. 217. 218. 219. 221. 222. 223.
— u. Merzbacher, S. 215. 220.
— u. Quittmann, E. 217. 218. 220.
Pilzecker, A. 301.
Pineles, F. 467. 472. 474. 476. 477.
Pinkus, F. u. Pick, L. 332.
Pirone 481.
Plimmer, R. H., Aders 23.
Pohl, J. 136. 163. 243. 388.
Polak, R. 397.
Pollack, L. 25. 29. 427.
Polano, O. 374.
Pons 283.
Popielski, L. 187. 189. 414. 501.
Popper, R. 504.
Porcher, Ch. 61.
— u. Hervieux 67. 68.
Porges, O. 48. 417.
— u. Spiro, K. 241. 243.
Posner u. Gies 178.
Pospischil 432.
Possek, R. 477.
Post, H. 531.
Posternak, S. 270.
Pötzl, O. 567.
Pregl, F. 212. 309. 310. 312. 313. 314. 315. 317. 318. 319. 320. 329. 339.
— u. Buchtala, H. 309.
Prévost u. Binet 290.
Pribram, H. 403.
— B. O. 8.
— E. u. Porges, O. 455.
Pringsheim, J. 325.
Procter, H. R. 139.
Pröscher 234.
Prym, O. 501.
Przibram, E. 140. 549.
— H. 133. 134. 347. 348.
Pugliese, A. 156. 205. 498.
Purtscher, O. 477.
Putman 473.

Quest, R. 477.
Quincke 299. 300.

Rabl, H. 531.
Rach, E. u. Reuß, A. v. 238.
Radwanska, W. 427.
Ranke 146.
Ransom, F. 142.
Ranzi, E. 564. 565. 566. 567. 568
— u. Elias, v. 567.
— u. Tandler, J. 505.
Raper, H. S. 83.
Raske, K. 98. 103.
Rauschenbach 199.
Reach 155.
— F. 511. 512.
Recklinghausen, F. v. 274. 533.
Reh, A. 83.
Reichel, O. 254.
Reicher, K. 414. 552. 569.
Reiner 488.
Reinbold, B. v. 213. 214. 216. 229 231.
Reißner, M. 133.
— O. 552.
Rettger, L. J. 196. 200. 201.
Rettgers, F. L. 40.
Rettenbacher 314.
Reverdin 437.
Rewald, B. 118.
Reye, W. 194. 243.
Rhode, E. 63. 156.
Ribbert, H. 358. 384. 386.
Richet, Ch. 95.
Richter 339. 362.
— P. F. 253.
— P. H. 393.
Riedel 303.
Ringer u. Sainsbury 196.
Rieländer, A. 190.
Ritter 301.
Ritzmann, H. 422.

Robertson, T. B. 182.
Robin 301.
Roger, H. et Garnier, M. 42. 43.
— et Josué 43.
Rogowitsch 487.
Rogozinski, F. 83.
Rohdenburg, G. L., Bullock, F. D. u. Johnston, P. J. 582.
Rohloff 277.
Rohrer, v. 392.
Röhrig 354.
Rollet 151.
Romberg 431.
Rona, P. u. Rießer, O. 526.
Rondoni, P. 561.
Roos 452.
Röse, C. 276.
Rosenberg, S. u. Oppenheimer, C. 559.
Rosenberger, F. 460. 472.
Rosenheim, O. 35. 63. 369.
— u. Tebb, M. Ch. 177. 178.
Rosenmund, K. W. 435.
Rossi, E. 144.
Roßmeißl, J. 362.
Rothberger u. Winterberg 296.
Rothschild, O. 432.
Rous, P. 578.
— u. Murphy, J. B. 578.
Rouveaux 467.
Rubner 154.
Rubow, V. 158.
Rudinger 450. 455. 472.
Rumpf 402.
Ruppel 178.
Ruschhaupt 386.
Russo, A. 372.
Rynberck 480.

Sabatani 196.
Sabbatani 204.
Sabrazès 208.
Sachs, F. 128.
Sahli 207.
Saillet 231. 235.
Salkowski, E. 117. 146. 550.
— u. — H. 36. 61. 65. 68.
Salvioli u. Carraro 489.
— u. Pezzoloni 411.
Salomon, H. 452.
— u. Saxl, P. 372. 547. 548. 549.
Salzer, H. 441.
Samec, M. 12.
Samuely, F. 6. 10. 22. 30. 32. 37. 48. 63. 69. 71. 78. 84. 89. 93. 109. 128. 240. 243. 283. 306. 308. 338. 375. 527.
Santesson 136. 163.
Savaré 369. 374.
Saxl, P. 132. 135. 138.
Scaffidi, V. 159.
Schabad, J. A. 264. 270. 275. 280.
Schade, H. 304.
Schäfer 407. 443. 480. 490.
— E. A. u. Mackenzie, K. 361.
— u. Vincent 489.
Schaumann 281.
Scheifele, J. 293.
Schenk, F. 414.
Scheunert, A. 40. 41.
Schickele, G. 365.
Schiff, A. 486.
— M. 289. 441.
Schiffer, F. 477.
Schittenhelm, A. 128.
— u. Bodong 197.
— u. Brahm, K. 109. 111. 113.
Schiota, H. 414. 416.
Schirokauer, H. 417.
Schlagenhaufer, F. u. Wagner-Jauregg, J. v. 437. 438.
Schlayer, Hedinger u. Takayasu 253.
Schmidt 384.
— A. 195. 199. 202. 240. 545. 546. 551. 552.
— M. B. 284.
Schmidt-Nielson, S. 138.
Schmitz, E. 53.
Schmiedeberg, O. 109. 110. 111. 119. 123. 136. 281. 282. 445. 516. 527.
— O. u. Heubner, W. 195.
Schmorl 541. 565.
Scholz, B. 423.
— H. 63. 546.
— W. 438.
Schöne 581.
Schöndorff 449.
Schorr, K. u. Ostwald, W. 255.
Schotten 310. 320.
Schottelius, M. 42.

Schreiber, F. u. Schneider, P. 534.
Schreiner 338.
Schröder, v. 390.
Schrötter, H. 314. 315. 318.
Schultz 208.
Schultze, E. 124. 172.
— u. Trier, G. 124.
— u. Winterstein 95.
Schulz, F. N. 48. 98. 211. 213. 229. 242. 514.
Schulze, E. u. Castoro 53.
— u. Winterstein 10. 270.
Schumburg 155.
Schunck 75.
— u. Marchlewski 224.
Schüpbach, A. 290.
Schur, H. 424.
— u. Wiesel, J. 413. 421.
Schürhof, P. 74.
Schützenberger 9. 96. 97.
Schwalbe, E. 348.
— G. 197. 531.
Schwann 286.
Schwarz, C. 147. 185. 288.
— u. Lederer, R. 185. 504.
Schwarz, O. 560.
Schwarzschild 29.
Schwarzwald, R. Th. 414.
Secchi 337.
Seemann, J. 25. 91. 148. 184. 495. 508.
Seidelin, H. 66.
Seidell, A. 461.
Senkowski 311.
Sellheim 336. 353. 362. 363.
Senator 362. 399.
Serggio 362.
Shima, R. 426.
Shryver, S. B. 450.
Sieber 68. 181.
Siegel 397. 423.
Siegfried, M. 17. 84. 85. 86. 87. 148. 158.
— u. Mark, H. 170.
— u. Müller, F., Borkel, Scheermesser, Krüger, Kirchbach, Neumann, Liebermann, Pilz, Schmitz, Lindner 84.
— u. Schmitz, H. 85. 88.
— u. Sulze, W. 88.
— u. Weidenhaupt, O. 17.
Simin, A. W. 138.
Sinnhuber 450. 505.
Siewert, St. v. 214.
Silbermark, M. 480.
Skraup, Zd. H. 9. 13. 23. 31. 85. 105.
— u. Hummelberger 10.
— H. u. Biehler, v. 6.
— u. Türk, W. 9.
— Krause u. Böttcher 9.
— u. Witt, R. 31.
— u. Zwerger, R. 87.
Skworzow, W. 150.
Slowtzoff, B. 190.
Slyke, van, D. 18. 19.
Sobieranski, v. 385.
Soetbeer 401.
Soli, U. 505. 506.
Sollmann 393.
Sommer, A. u. Flörken, A. 505.
— u. Wetzel, G. 377.
Sörensen, S. P. L. 13. 14. 58. 88.
— u. Andersen, A. C. 57.
— u. Jessen-Hansen, H. 88.
Sourd, le u. Pagniez 197.
Speck, C. 154.
Spiegler, E. 524. 525. 526.
Spiro, K. 139. 243. 247.
— u. Ellinger, A. 200. 203. 205.
— u. Fuld 195.
— u. Vogt, H. 379. 382. 383.
Squadrini, G. 506.
Staal 67. 68.
Stadelmann 227. 289. 298.
Stahr, H. 541.
Stähelin 552.
Stammler 565.
Stangassinger, R. 148.
Stannius 137.
Starling, E. H. 247. 250. 381.
Starkenstein, E. 271. 272.
Steensma, F. A. 235. 236. 239.
Steinach, E. 335. 337. 341. 342. 343.
Stejskal, K. v. 396.
Steudel, H. 5. 37. 89. 110. 111. 114. 115. 116. 117. 119. 120. 122. 126. 282.
— u. Brigl, P. 123. 126.
Stern, M. u. Thierfelder, H. 172.
— R. 491.
Sternberg, M. 484. 485.
Sterling, St. 299.

Steyrer, A. 158. 387. 439. 455.
Stewart 161.
Stintzing 148.
Stöcklin 536.
Stoerk, O. u. Haberer, H. v. 411.
Stöhr, Ph. 502.
Stolz 408.
Stöltzner, H. 264. 273. 277. 278. 477. 545.
Stookey, L. B. 83.
— L. B. u. Gardner, R. L. 450.
Straub, W. 422. 433.
Strauß 254.
— H. 399.
Strehl u. Weiß 411.
Strouse, S. u. Vögtlin, C. 454.
Stumme 485.
Suida 324.
Suwa, A. 49. 152.
Suzuki, A., Joshimura, K., Jamakawa, M. u. Jrie, J. 154.
Svehla 443.
Swain, R. E. 70.
Swale-Vincent 353. 354. 404. 406. 407. 415. 424. 468.
— u. Cramer 186.
— u. Sheen 185.
Swirlowsky, E. 84.

Takaki, K. 180.
Takamine 407.
Takemura 544.
Tanaka, M. 262. 267. 268.
Tandler, J. 336. 356.
— u. Helly, K. 354.
— u. Grosz, S. 336. 337. 339. 488.
Tangl, F. 376.
— u. Farkas 376.
— u. Mituch, A. v. 376.
Tappeiner 226. 313.
Taylor, E. A. 92. 95. 242.
Tedesko 450.
Tefik u. Ibrahim 237.
Ternuchi, Y. 281.
Thierfelder, H. 179.
— u. Wörner 178.
Thiemich 476.
Thomas, K. 231. 234.
Thomson, V. H. u. Johnston, H. M. 486.
Thormählen 538.
Thudichum, S. L. W. 171. 173. 174. 175. 177. 179. 304.
Tichomiroff, A. 129. 349.
Tigerstedt, R. 154. 269.
Tillmanns 269.
Timofeew 254.
Togami, K. 270.
Tollens 118.
Traxl, W. 31.
Trendelenburg, P. 411. 419. 422. 423. 465.
Trembur, F. 208.
Treupel 452.
Tscheboksaroff 412.
Tscherniachowski, C. 394.
Tschirch, A. u. Studer, B. 328.
Tsuchija 239.
Tschugueff, L. u. Fomin, W. 326.
Tuffier u. Chapman. 355.

Uhlenhuth, Händel u. Steffenhagen 580.
Ulpiani 170.
Umber 498. 554.
Underhill, F. P. 65.
Urano, F. 149.

Vamossy u. Vas 445.
Vassale 471. 473.
— u. Generali 467.
— u. Sacchi 481.
Vauquelin 173. 177. 178.
Vedova, D. 481.
Velden, R. v. d. 199. 200. 206. 364. 544.
Venulet, F. u. Dimitrowsky, G. 414.
Verworn, M. 344.
Vierordt 208. 234.
Vinci u. Christoni 197.
Virchow 55. 228. 256. 267. 283. 300. 570.
Vitale, D. 74.
Vogel, E. D. 492.
— R. 138.
Vögtlin, C. u. Callum, W. G. Mc 478.
Voit 154. 269. 452.
— C. 277.
— F. u. Salvendi 512.
Vos, J. de u. Kochmann 422.

Wagner, A. 56.
Wagner-Jauregg, J. v. 440. 442.
Wakeman 303.
Walbaum, H. 329. 467. 473.
Waldvogel u. Tintemann 170.
Wallerstein 243.
Warburg, V. 350.
Watermann, N. 414. 427.
— u. Smit 411. 412.
Weber, M. 338.
Webster, W. 190.
Wegner 280.
Weichhardt, W. 159. 374.
Weidel H. 124.
Weinberg, W. W. 289.
Weintraud, W. 289. 297.
Weiske 277.
Weiß, F. 92.
— H. 209.
— O. u. Harris, J. 422.
— M. 548.
Weitzenböck 314.
Welcker 342. 343.
Wells, H. G. 145. 252. 254. 263. 266. 304. 373. 383. 460. 487. 511. 542.
— u. Benson, R. L. 450.
— u. Mitchell, J. H. 267.
Welsch, H. 501.
Welsh 467.
Wertheimer, E. 288.
Wester, D. H. 517.
Wendelstadt 204.
Weyl 328.
Wheeler 115.
— u. Clapp, S. H. 75.
— u. Jamieson, G. S. 73. 515.
— u. Liddle, L. M. 116.
— u. Mendel, L. B. 73. 517.
— u. Merriam, F. H. u. Johnson 116.
Whipple, G. H. u. Hurwitz, S. H. 202.
Widal 254.
Wiener, E. 343.
— H. 444. 470. 471.
Wiesel, J. 406. 430.
Wilms, M. 442.
Willstätter, R. 13. 57. 215. 223. 224. 324.
Willstädter u. Lüdecke, K. 170.
Windaus, A. 308. 323. 324. 326. 327. 329. 330.
— u. Knoop, F. 58.
— u. Stein 324. 328. 329.
Winterstein, E. 270. 521.
— Smolenski u. Stegmann 172.
— H. 146.
Winternitz, R. 194. 533.
Winogradow, A. W. 289.
Wislicenus 154.
Witt 314.
Woglom, W. H. 580. 581.
Wohlgemuth, J. 13. 118. 299. 302. 557.
— u. Massone 369.
Wöhler 2.
Wolf 194.
Wolff, B. 365. 367.
— H. 526. 543. 557.
Wolfssohn, G. 453.
Wolkow 48.
Wooldridge 195. 196. 198. 205.
Wörner, E. u. Thierfelder, H. 179.
Wright 208. 209. 258.
— A. E. u. Paramore, W. E. 208.

Yanase, J. 476.
Yves-Delages 350.
Young u. Lehmann 411.

Zak, E. 426.
Zaleski, J. 216.
Zanetti 246.
Zdarek, E. u. Zeynek, R. v. 524.
Zemplén, G. 517.
Zeri 290.
Zeynek, R. v. 212. 229. 524. 537.
— Ameseder, E. u. Selig, A. 266.
Zickgraf, G. 28.
— Otori, Seemann 24.
Zillesen 256.
Zoth, O. 339.
Zuelzer, Dohrn u. Marxer 189.
Zuntz, L. 155. 362. 364. 365. 368. 373.
— N. 154. 155. 157. 158. 164. 368. 509.
Zunz, E. 78. 79. 154.

SACHREGISTER.

Abbau, bakterieller, d. Histidins 59.
— oxydativer 33. 46.
— verketteter Aminosäuren 25.
Abbauprodukte des Chlorophylls 223.
— des Phenylalanins u. Tyrosins 52.
Abbescher Refraktometer 322.
Abgabe kolloidaler Produkte vom Fötus an das mütterliche Blut 366.
Abmagerung 456.
Absorptionsspektra von Proteinsubstanzen 20.
Acetylcholin 189.
Acholie, pigmentäre 301.
Accipenserin 89.
Acidalbuminbildung 93.
Acidosis 471.
Adenin 112. 113. 114. 119. 120. 121. 123. 124. 500.
Adenosin 123.
Aderlaßanämien 497.
Adrenalgewebe 405.
Adrenalin s. Suprarenin 39. 190. 279. 405. 407.
— blutdrucksteigernde Wirkung 406.
— -lösung, Injektion i. d. Umgebung v. Tumoren 569.
— -ämie bei Nephritis 421.
— -sekretion, gesteigerte durch Pirquediabetes 414.
— Vorstufe in der Nebennierenrinde 405.
Adrenalsystem 405.
Adrenalon 408.
Adsorptionsvorgänge 170.
—, Rolle v. selektiven 266.
Aerobier 40.
Aethylamin 59.
Agaricus meleus 534.
Agfa-Lecithin 169.
Agglutinine, Bildung 567.
Aggregation von Kolloidteilchen, reversible 162. 163.
Agmatin 35.
Akromegalie u. Gigantismus 483. 484.
— operative Behandlung 485.
— Stoffwechsel bei 484.
Akrylsäure 115.
Aktinium 558.
Aktionsstrom d. Herzens 469.
Aktivierung v. Peroxydasen u. Katalasen 347.
Aktivitätsmethode 391.
Alanin 45. 60. 63. 81. 85. 86. 90. 99. 101. 102. 103. 105. 106. 107. 149. 150.
— α- 150.
— β- 35. 36. 150.
— d- 10. 102. 107.
— l- 102.
— Überführung in Acetaldehyd 18.
Alanyl-alanin 99.
— -Glycin 106. 107.
— — d-, Synthese 100. 101.
d-Alanyl-glycyl-glycin 555.
Albuminate 110.
Albumin 240. 241. 242. 243. 245.
— Übergang in Globulin 242.
— Verhältnis bei Karzinomatösen zu Globulin 543.
Albuminurie 386. 395. 397.
— nach Körperanstrengungen 396.
— orthotische 396.
— physiolog. 395.
— durch Zirkulationsstörungen 396.
Albuminoide 261. 514. 515. 516. 521.
Albumoid 281.
Albumosen 77. 80. 82. 85. 87. 93. 104. 107. 246. 371. 554.

Albumosen, primäre 78.
— sekundäre 78. 79.
— u. Peptone, Protamine u. Histone 77.
— u. Peptone, Fraktionierung 87.
Aldehyde, aromatische 66.
— niedrigerer Fettsäuren aus Aminosäuren 17. 18.
— u. Nitrite 22.
Aldehydsäure 158.
Aleuronkristalle 3. 375.
Alkaleszenzabnahme des Blutes bei Carcinom 546.
Alkaleszenzzunahme der Gewebsflüssigkeit im Bez. zu Verkalkungsvorgängen 268.
— des Blutes 552.
Alkalihydrolyse der Eiweißkörper 9.
Alkaloidreagentien 83.
Alkäptochrom 48.
Alkaptonbildner 53.
— -harn 48.
— -urie 47. 48. 52. 53. 55. 56.
Alkohol 83. 85. 90. 107. 110. 111. 116. 126. 176. 179. 197.
Allantoin 367.
Alloxurkörper 59.
Ameisensäure 34.
Amenorrhoe 354.
Amidartige Verkettung der Bestandteile des Eiweißmoleküls 24.
Amidocerebrinsäure 180.
Amidomyelin 178.
Amine 37. 42.
— Bildung aus Aminosäuren 34.
Aminosäure, Chloride d. 100.
— jodierte 74.
Aminosäuren 8. 9. 10. 12. 15. 16. 17. 19. 22. 23. 33. 78. 80. 81. 86. 87. 96. 98. 99. 100. 107. 150. 153. 160. 297. 371. 400. 553.
— Additionsprodukte u. Derivate 15.
— aliphatische 10.
— Amide daraus 16.
— amidartige Bindung im Eiweißmolekül 24.
— bestimmung durch Formoltitration 88.
— aus Gelatine 6.
Aminosäuren, Gewinnung optisch-aktiver 101.
— oxydativer Abbau 33.
— razem. Spaltung in ihre Komponenten 15.
— Synthese 14.
— Trennung und Charakterisierung 14.
— verkettete 25. 26.
— Verkuppelung 15.
Aminoaldehyde, Bildung aus Aminosäuren 17. 18.
γ-Aminobuttersäure 35. 151. 152.
Aminocerebrinsäure-glykosid 179.
Aminodikarbonsäuren 11.
Aminoglukuronsäure 282.
Aminoisovaleriansäure 35. 90. 102.
ε-Aminokapronsäure 36. 37.
α-Amino-d-oxyvaleriansäure 58.
d-Aminovaleriansäure (Valin) 10. 11. 36. 81. 86.
Amnion- u. Allantoisflüssigkeit 367.
Amphopepton 77.
Amylnitrit 253.
Amyloid 283. 284. 285.
— -ablagerungen, lokale 284.
Ammoniak 27. 28. 53. 60. 90. 150. 179. 297. 400. 525.
Ammonsulfat 78. 85. 104. 131. 193. 233. 235. 240. 241. 243.
Anaërobe Bakterien 40. 235.
Anämien, perniziöse, menschliche, Beziehung zu hämolysierenden Giften (Phenylhydrazin u. Pyrogallol) 496.
Anaphylaktischer Temperatursturz 567.
Anaphylaxie 566.
Androl 335.
Anhäufung v. Schlackenstoffen im Blut 400.
Anilin, siedendes, Einwirkung auf Hämalin 215.
Anisotrope Substanz 130.
Anpassung durch allmähliche Gewöhnung 134.
Antagonismus zw. Cholin u. Adrenalin 190.
Antagonismus der Pankreas- u. Nebennieren Hormonen 383.
Anthozoen, bromhaltige 73.

Anthracen 221.
Antiferment 559.
— -gehalt des Blutes 561.
— Reaktion, keine Spezifität der 562.
Antigruppe 77.
Antikinasen 205.
Antipepton 81.
Antithrombin 203. 205.
Antithrombinsekretion der Leber 203.
Antitoxine u. Agglutine, Übergang v. Mutter auf Fötus 366.
Antitrypsin 559. 560.
— im Serum beim Karzinom 561.
Antithyreoidinserum Möbius 459.
Antityrosinase 537.
Aorta, angeborene Enge 507.
— Kompression 414.
Apparat, hämatopoetischer 508.
Arabinose 118.
Arbeitsstarre 163.
Arginase 94.
Arginin 5. 10. 20. 24. 25. 28. 31. 35. 36. 86. 89. 90. 91. 94. 154.
— quantit. Best. als Pikrat 24.
— -spaltung 10. 25.
— d- 11.
Arsenige Säure 509.
Arterienstreifen, ausgeschnittene 424.
Arthropoden, Gerüstsubstanz der 517.
Aschenzusammensetzung v. Tumoren 543.
Asparaginsäure 24. 32. 34. 35. 36. 86. 97. 103. 150.
— -anhydrid 96.
— l- 11.
— Überführung in den Halbaldehyd d. Malonsäure 18.
Assimilationsgrenze für Zucker 456.
Assurin 178.
Astrosphärenbildung 347.
Atheromatöse Gefäßerkrankung 413.
Ätzmittel u. eiweißkoagulierende Substanzen 568.
Auslösung v. Zellen aus ihrem natürlichen Verband im postembryonalen Dasein 571.
Aussalzbarkeit, von Gehalt an gewissen Aminosäuren abhängig 80. 97.
Aussalzung 78. 83. 90. 233.
Ausscheidung aromatischer Substanzen 546.
— v. Wasser u. gelösten Bestandteilen, Unabhängigkeit voneinander 380.
Autoadrenalinintoxikation, Lehre der 422.
Autointoxikation 43.
Autolysat eines Spindelzellensarkoms 580.
Autolyse u. Heterolyse in Tumoren 553.
Autolytische Fermente, Tätigkeit der 374.
— Vorgänge, Steigerung 450.
Avertebraten 376. 523.
— -eier, Chemie der 376.
Azelainsäure 23.
Azetessigsäure 53. 54.
Azethämin 214.
Azeton 23. 53. 54. 90. 175. 176.
— -ausscheidung und Demineralisation 546.
— -körper 372.
Azetonitril 464.
— -reaktion Reid-Hunts 464. 465.

Bacillus, bulgarischer 43.
— fluorescens liquefaciens, Zersetzung damit 37.
— putrificus 40.
Bacterium coli commune 40. 67.
— lactis aerogenes 40.
Badeschwämme 73.
Bantische Krankheit 498.
Basedow, künstlicher, bei Hunden 459.
— Serumbehandlung 459.
Basedowkranke, abnorme Pigmentierung 458.
— Durchfälle ders. 458.
Basedowkropf, chirurgische Behandlung 458.
Basedowschilddrüsen, Injektion frischen Preßsaftes 459.
Basedowsche Krankheit 507.
— Ätiologie 456.
— dieser ähnliche Symptome nach Überschwemmung mit Schilddrüsenstoffen 448.

Basedowsche Krankheit, Erhöhung d. Gesamtkalorienproduktion bei derselben 455.
Basischer Kern im Eiweißmolekül 28.
Bebrütung 377.
Befruchtungsmembran 351.
Befruchtungsproblem 344. 346.
Befruchtungsvorgang, Natur dess. 347.
Betain 19. 152.
Benzoesäure 23. 28. 51. 391.
Benzol 55.
— derivate im Eiweißmoleküle 45.
Benzolkerne, hydrierte, Vorhandensein ders. im Moleküle der Cholsäure 315.
Benzolpentakarbonsäure 314. 315. 318.
Benzolsulfochlorid 83.
Beriberi 280. 281.
— Studienkommission 281.
Bernsteinsäure 13. 22. 32. 34. 148. 316. 326. 525.
— Homologe ders. 23.
Bienengift 170.
Biliansäure 312. 313. 317. 318. 319. 320. 329.
Bilipurpurin 230.
Bilirubin 210. 228. 229. 232. 234. 236. 237. 238. 239. 498.
— Bezieh. z. Blutfarbstoffe 228.
— Reindarst. 229.
— Umwandlung in Urobilin 300.
Bilirubinkalk 303.
Biliverdin 228. 229. 230.
Bindegewebe 261.
Bindung, doppelte maskierte 321. 322. 324. 330.
Bioelektrische Erscheinungen 165.
Biokristalle 263.
Biuret-Base 97.
— -körper 79. 90. 107.
— -körper, Entstehung kolloidaler 95.
— -reaktion 28. 96. 97. 104. 110.
Blasennerven d. autonom. Systems (Nervi pelvici) 490.
— sympathische(Nervi hypogastriic) 490.
Blasentang, jodhaltiger 465.
Blausäure 23.
Blut 249.
— Aschenzusammensetzung des 556.
— Lipoidgehalt 364.
— lymphagoge Wirkung 251.
— Ungerinnbarkeit 186.
— Viskositätsverhältnisse 248.
Blutalbumin 156.
Blutalkaleszenz 556.
Blutdruckerhöhende Produkte bei Eiweißfäulnis 39.
Blutdruckerhöhung bei Nierenerkrankungen 399. 421.
Blutdrucksteigernde Substanzen in Orgauen 369. 429.
Blutdruckerniedrigung (durch Ovarialextrakte) 364.
Blutdrucksteigerung 186. 187. 188. 406. 421. 422. 423.
— andauernde durch andauernde Sympathicusreizung 413.
Blutdrucksenkung 185. 186. 187. 188. 190. 365.
— nach Schilddrüsenextrakt 443.
Bluteiweiß, der Kalkfällung entgegenwirkend 265.
Bluteiweißkörper, Abbau der 266.
— Wiederersatz 244.
Blutfarbstoff, Sauerstoffbindungsvermögen 213.
— vermag er sich direkt in Urobilin umzuwandeln? 238.
Blutgerinnung 192. 193. 195. 197. 200. 204. 207. 258.
— Beziehungen der Leber dazu 202. 292.
Blutkörperchen, rote 210. 226. 238. 292. 293. 294. 299. 496.
Blutkristalle 3.
Blutlymphdrüsen 512.
Blutplasma 247. 263.
— Entquellung 390.
— Filtration 246.
— Lösungsvermögen f. Kalksalze 264.
— u. Lymphe, deren Kalkgehalt 263.
Blutplättchen 196. 197. 198. 207.
Blutserum 244. 245. 246. 269. 325. 343.
— labhemmende Substanzen 244.
Blutungen im Gewebe der Epithelkörperchen u. Kindertetanie, Zusammenhang 476.

Blutungen, menstruelle 353.
Brachiopoden 517.
Brassicasterin 330.
Brenzcholoidansäure 319.
Brenzkatechin 409. 530. 536.
Bromgorgosäure 73.
Bromisokapronylchlorid 100.
Bromlauge, Einwirkung auf Eiweißkörper 31.
Bromphenylhydrazin 216.
Brompropionylchlorid 99.
Bronzehaut 417.
— Pathogenese der 418.
Brunstperioden 354.
Bryozoen 517.
Buchweizenerkrankung 227.
Buttersäure 34.
Buttersäurebazillus 40.
γ-Butyrobetain 151. 152.

Cachexia hypophyseopriva 481. 482.
— strumipriva 468.
— thymipriva 280.
Calcium 262. 264.
— Ersatz durch Strontium 264.
— -Jonen, elektive Adsorption 267.
— -phosphat, tertiäres 265.
— -salze, sedatative Wirkung 478.
Cephalopoden 517.
— Tintensekret d. 523.
Cerebrin 179.
Cerebron 179. 180.
Cerebronsäure 172. 180.
Cerebroside 167. 177. 178. 179. 180. 181.
Chemie des Eies 375.
— d. Nervensubstanz 173.
Chemische Energie, Umsetzung in kinetische 161.
— Erforschung d. Eies 375.
— Individualität d. Peptone 85. 86.
— Starre 136. 143.
— Zustandsänderungen des Muskels bei der Arbeit 157.
Chemischer Energievorrat des Eifettes 377.
Chemotaxis 344. 345.
Chemotaktische Kräfte beim Einwandern der Spermatozoen in d. weibl. Genitalapparat 345.
Chemotherapie 568.
Chinin 137.
Chinol 54. 55.
Chinolinkomplexe 69.
— -ring 71.
Chinonimidfarbstoffe 48.
Chitin 261. 517. 518. 520.
— ältere Untersuchungen 517.
Chitosan 518. 520.
— -salze, kristallinische 519.
Chloracetobrenzkatechin 408.
Chlorausscheidung bei chlorarmgefütterten Kaninchen 388.
— im Harn 546.
Chlordinitrobenzol 17.
Chlorkalk 65.
Chlorocruorin 225.
Chloroform 137.
— dämpfe, Einwirkung auf Froschmuskel 144.
Chlorophyll 215. 217. 224. 225. 226. 230.
— Abbauprodukte des 223.
— Umwandlungsprodukt des 230.
Chlorphenylalanin 50.
Chlorphenylbrenztraubensäure 50.
Cholagoga 288.
Cholagoge Wirkung d. gallensauren Salze 289.
Cholämie 291. 295. 311.
Cholämische Erscheinungen 291.
Cholangitis 300.
Cholansäure 313.
Cholalazid 311.
Cholecyanin 230.
Cholehämatin 230.
Choleinsäure 309. 310. 313. 314.
Choleprasin 229.
Cholera 64.
Cholestan 326.
Cholesten 326.
Cholestenon 325.
Cholesterin 167. 175. 180. 181. 229. 302. 303. 304. 305. 306. 308. 315. 325—331. 340.
— -ausscheidung in d. Galle 323.
— -bestimmung 330.
— Farbenreaktionen 328.
— Herkunft 331.
— Konstitutionsfrage des 323.
— Neubildung im tierischen Organismus 331.

Cholesterin, Ursprung 303.
— vermehrter Gehalt d. Galle daran 302.
— Zahl d. darin enthalt. Ringsysteme 329.
Cholesterylene 325.
Cholctelin 230.
Cholin 37. 152. 153. 167. 168. 169. 172. 175. 176. 178. 179. 185. 186. 187. 188. 190. 288. 360. 365. 443. 489.
— -best., Verfahren der quantitativen 186.
— -derivate 189.
— in der Nebenniere 185.
— in Thymusextrakten 504.
— Nachweis in d. Cerebrospinalflüssigkeit 189.
— Umwandlungsprodukt des 187.
— Verbreitung im Organismus 185.
— -vergiftung 186.
— Wirkungen des 365.
Cholsäure 306. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 319. 320. 323. 329. 331.
— -ausscheidung, Abhängigkeit v. d. Nahrungsaufnahme 322.
— Beobachtungen über die trockene Destillation ders. 319.
— Darstellung 308.
— Isolierung der 309.
— Reduktion 311.
— trockene Destillation 319.
— u. Cholesterin, Verwandtschaft zwischen 329.
— Cholesterin, Zusammenhang zwischen 323.
Cholsäuren, Synthese gepaarter 310.
Choloidansäure oder Cholekampfersäure 314. 315. 319.
Cholylsäure 311.
Chondroitin 281.
Chondroitinschwefelsäure 156. 281. 283. 284. 395.
Chondromukoid 281.
Chondrosin 282. 283.
Chorioidealsarkom 533.
Chorioideen, Pigmente der 523.
Chorionzotten 366. 367.
Chorionzotten, Rolle ders. bei der Eisenassimilation 367.
Chromogen in der Haut nach Läsion der Nebenniere 418.
— im Insektenblut 528.
— in melaninbildenden Zellen 531.
Chromogene, farblose, in melaninbildenden Zellen, Nachweis v. 533.
Chromogener Komplex d. Eiweißmoleküls 60. 63. 527.
Ciliansäure 313. 317. 318. 322. 329.
Clupein 89. 91. 95.
Clupeon 95.
Conalbumin 242. 375.
Conchiolin 516.
Conchylienschale 263.
Corpus luteum, innere Sekretion 355. 356.
— Sensibilisierung der Uterusschleimhaut dadurch 356. 357.
Coyote 70.
Crustaceenpanzer 263.
Curtiussche Base 29.
Cyklische Komplexe des Eiweißmoleküles u. ihre Schicksale im Organismus 45.
Cyklopterin 89.
Cyprinin 89. 93.
Cystein 307.
Cysteinsäure 307.
Cystin 11. 19. 80. 81. 103. 107. 243.
— Merkaptane daraus 10.
— Synthese 14.
Cytosin 114. 115. 119. 120. 121.
Cytotoxine 346.
Cytozym 195. 198.

Darm, Kalk- u. Phosphorsäureausscheidung dad. 269.
Darmbakterien 42.
Darmextrakte 185. 189. 205. 288.
— Cholingehalt der 288.
Darmgegenschaltung 64.
Darmperistaltik 186.
Darmtuberkulose 64.
Dehydrocholon 312.

Dehydrocholsäure 311.
Dentinverkalkung 477.
Desaminoglutin, Hydrolyse 31.
Desaminoproteine 30. 31.
Desaminoprotsäuren 27.
Desoxycholsäure 309. 310. 314.
Desoxyhaematoporphyrin 216. 217. 223.
Deuteroalbumose A. 78. 79.
— B. 78. 79. 80.
— C. 78. 79. 80.
Diabetes 55. 484.
Diaminodiphosphatid 178.
Diaminoessigsäure 13.
Diaminomonophosphatid 177. 178.
Diaminosäuren 8. 9. 11. 15. 31. 82. 84. 87. 93. 94. 103. 153.
— Trennung u. Isolierung 5.
Diaminotrioxydodekansäure 5. 12. 13. 23. 36.
Diarginid-Komplexe 91.
Diathese, familiäre 55.
6,6'-Dibromindigo 76.
Dihydrocholesterin 324.
Dijodhistidin 75.
Dijodtyrosin, 3. 5. 72. 73. 74. 75. 103. 445. 454. 515.
Dikarbonsäuren 82.
Diketopiperazin 99.
Dimethylamin 37.
Dimethylaminobenzaldehyd 63. 66.
Dimethyläthylpyrrol 218.
Dimethylhydropyrrindol 222.
Dinitroisopropan 326.
Dioxyaminokorksäure 13.
Dipeptide 60. 74. 100. 105. 149.
— unter den Eiweißspaltungsprodukten, Auffindung von 104.
Diphenylpentankomplexe 322.
Diphtherietoxin 39. 420.
Disdiaklasten 130.
Dithiokarbaminosäuren, saure Benzylester ders. 17.
Diuresen 389.
Diuretica 389. 450.
Diuretinvergiftung 388.
Diuretische Salzwirkung 390.
Dotterplättchen 375.
Drüsen mit innerer Sekretion, Beziehung d., zu Vorgängen des Knochenwachstums 279.
Dünndarmerkrankungen 64.
Dysalbumose 78.
Dystrophia adiposogenitalis 483.

Echinochrom 225.
Echinodermen 515.
Echinokokkenhüllen 516.
Ecksche Fistel 203. 291. 295. 296. 297. 470.
Edestin 81. 107.
Ehrlichsche Reaktion 234.
Ehrmannsche Froschbulbusmethode 410. 421.
Ei des Seidenspinners u. d. Huhnes 129.
— Ringelnatter, chem. Veränderung 377.
— Entwicklung, chemische 376.
Eieralbumin 241. 242.
— -kristalle, künstliche Darstellung 3.
Eier der Seidenspinner u. Crustazeen 376.
Eifixation im Uterus 355.
Einfluß d. Saugaktes auf d. Funktion der Brustdrüse 361.
Eisenatom im Hämoglobin 211. 213. 215.
Eisenammoniakalaun 83. 85.
Eisenpräparate 509.
Eisenreichtum d. Milz 497.
Eisentannat 536.
Eiweiß, Abbau in d. Krebszelle ein atypischer 555.
— als Quelle der Muskelkraft 156.
— -anteil, phosphorfreies 109.
— -aufbau, Hofmeister-Fischersches Schema 24. 29. 30.
— -ausscheidung, Einfluß der Kost darauf 397.
— -bestand des Muskels 158.
Eiweißfäulnis 31. 38. 61. 64. 68. 70.
— im Darme 39. 40. 41.
— Hemmung durch Galle 41.
— -produkte, Toxizität 38. 42.
Eiweißgaben, schädlicher Einfluß hoher 398.
Eiweißgerinnung im Muskel 142.
— Hydrolyse 4. 13. 57.
— — quantitat. Zusammenstell. d. Resultate 6.

Eiweißkörper 245. 464.
— bakterielle Spaltung 37.
— v. Bence-Jones 511.
— jodhaltige 446.
— — u. bromhaltige 261.
— Vorkommen halogenhaltiger in d. Natur 71.
Eiweißkonstitution 3.
Eiweiß, lebendes u. kristallis. Eiweißkörper 3.
Eiweißmolekül, Aufbau 28.
— Bruchstücke dav. 10. 20.
— chromogener Komplex 60. 63.
— Imidazolkern darin 59.
— zyklische Komplexe des 409.
Eiweißoxydation, Endprodukte 22.
— intermediäre Produkte 26.
— Untersuchung der Produkte 26.
Eiweißproblems, Grenzen des 19.
— -quotienten, Beziehung zwischen 395.
— -razemisierung 95.
— -relation in Exsudaten u. Transsudaten 244.
Eiweißschlacken 548. 551.
— vermehrte Ausscheidung 550.
Eiweißspaltung, Analyse der Komplexe 82.
— fermentative, neuere Untersuchungen 79. 84.
— Kühnesches Schema der 79.
Eiweißspaltungsprodukte, hydrolytische 1. 14. 24.
— toxische 43.
— zweifelhafter Konstitution 12.
— zyklische 11. 71.
Eiweißsubstanzen 202.
Eiweißsynthese 96.
Eiweißumsatz 455.
Eiweißzerfall 449.
Eiweißzusammensetzung 503.
— d. Tumoren 542.
Eklampsie 372. 373. 399.
— vom Fötus ausgehend 373.
— -gift, spezifisches 373.
Ekzeme, Scrophulus, Prurigo, Pemphigus 260.
Elaidinsäure 325.
Elastin 92.
Embryogenese, Chemie der 376. 377.
Endotoxin aus den Plazentarzotten 374.
Engelmannsche Theorie der Muskelkontraktion 140.
— — über den Ursprung der Muskelkraft 163.
Enkephalin 179.
Entgiftungstheorie 465.
Entkalkung d. Knochen, künstliche 277.
— d. Körpers durch Säurezufuhr 277.
Entquellung 165.
Entwicklungsarbeit 376.
Enzyme, s. a. Fermente 170.
Epilepsie 190.
Epiphysenfugen, Verknöcherung bei Kastraten 336.
Epitheliotoxine 579.
Epithelkörperchen s. a. glaudulae para hyxoideae 466. 476.
— äußere, Hypertrophie nach Schilddrüsenexstirpation 475.
— Entwicklung unabhängig v. d. Schilddrüsenanlage 467.
— histolog. Struktur 467.
— Physiologie der 467.
— Transplantation 473.
Epizuckersäure 116. 117.
Erepsin 94.
Erkältungsnephrits 397.
Ermüdungsstoff, Ermüdungstoxine 159.
Ernährungsvorgänge, Bedeutung der Mikroorganismen dafür 41.
Erotisierung d. Zentralnervensystems 335.
Essigsäure 26. 34. 520.
Estermethode, E. Fischers 4. 8.
— Grenzen d. Leistungsfähigkeit 6.
— u. Hydrolyseverfahren, Modifikation 8.
Euglobulin 241. 242. 244.
Eunuchen 336.
Exonephropexie 397.
Exophthalmus 448. 455.
Exsudate 244.
— u. Ödeme, Bildung entzündlicher 251.
Extraktivstoffe 181. 401.
— stickstoffhaltige, Ausschwemmung 449.

Extraktivstoffe des Muskels 159.
— des Harns 550.

Fäces, Färbung 236.
Farbstoff des antiken Purpurs 75.
— Ausscheidung in den Nieren 384.
— lipoidlösl. u. unlösl. 385.
— -bildung nach toxischem Blutkörperchenzerfall 301.
Fäulnisbasen (s. a. Eiweißfäulnis) 34. 36.
— unbekannter Konstitution 37.
Fäulnisprodukte in Plazentaextrakten 369.
— toxische 43.
Fellinsäure 310.
Fermentativer Abbau d. Nukleinsäure 128.
Fermente (s. a. Enzyme), autolytische 138.
— in der Milz 500.
— oxydative 56.
Ferratin 294.
Fette 155. 157. 158. 167.
— u. Lecithide, Rolle bei der Muskeltätigkeit 158.
Fettentwicklung, abnorme, nach Zerstörung d. Zirbeldrüse 493.
— phanerose 541.
— -resorption in der Plazenta 366.
Fettsäuren 10.
— hohe, Rolle beim Verkalkungsvorgang 265.
— niedere 22.
Fettstoffwechsel, Störung 483.
— -verluste 450.
Fibrin 78. 85. 193. 195. 201. 202.
— -ferment 195. 201. 202. 205. 292.
— — Entstehung dess. 195.
— -gehalt d. Blutes 194.
Fibrillensäure 183.
Fibrinogen 193. 194. 195. 196. 199. 201. 202. 203. 207. 243. 244. 292. 302. 510.
— Regeneration 194.
— Ursprungsort dess. 194.
Fibrinoglobulin 195.
Fichtenspan, Purpurfärbung 63.
Fitration, Sekretion u. selektive Resorption 378.
Fischeier 375.
Fistel, Ecksche 70. 195.
Fleisch, weißes und schwarzes 398.
Flimmerbewegungen 343.
Fluornatrium 137.
Fluoreszierende Stoffe 568.
Formaldehyd 60. 63. 66.
Formoltitration nach Henriques u. Sörensen 550.
Formylessigester, Natriumsalz 115. 116.
Fötus als wachstumserregenden Hormons d. Brustdrüse 360.
— Schweißdrüsen dess. 368.
Froschherzapparat, Kronecker-Williamscher 156.
Fruchtwasser 367.
— Bedeutung als Ernährungsflüssigkeit 369.
— Beteiligung d. mütterl. Blutes a. d. Zusammensetzung 369.
— Chemie dess. 365.
— Diastasegehalt 369.
Frühkastration beim Rind, Einfluß auf die Körperformen 354.
Frühsymptome d. Magenkrebses 551.
— -störung lebenswichtiger Organe 545.
— leukoblastische 508.
Furfurol 66. 117.
Furylalanin 50.
Furylbenztraubensäure 50.

Galaktose 156. 180.
Galle 228. 230. 231. 235. 236. 237. 238. 286. 289. 290. 292. 300. 302. 303. 307. 331.
— antiseptische Wirkung der 41.
— Armut an Gallensäuren bei Amyloidleber 301.
— Einfluß auf die Darmbewegungen 290.
— phosphorvergifteter Tiere, Fibrinogen dar. 302.
— Resorption innerhalb d. Leber 299.
— versch. Fische 307.
Gallenanalyse, quantitative 305.
— -bestandteile, kolloidale, Lösungsverhältnisse der 304.
— -blasenfistel 288.
— -emulsion, rektale Applikation 291.

Gallenfarbstoff, Reduktion des 231.
— -farbstoffe 227. 228. 230. 231. 236. 239. 294. 299. 300. 331. 498.
— —; Beziehungen zwischen Gallen- u. Blutfarbstoff 227.
— -fistel 228. 286.
— kolloide negativ geladene 304.
— phosphatide 305.
— -säuren 292. 293. 294. 301. 305. 306. 307. 308. 314. 322. 328.
— — d. Säugetiergalle 306.
— — drei spezifische 310.
— — Einführung per os 289.
— — Hämolyse durch 292. 293.
— — Zerstörung durch autolyt. Vorgänge 304.
— — — durch bakterielle Prozesse 304.
— -sekretion 323.
— — Abhängigkeit v. d. Nahrungsaufnahme 287.
— — u. Zusammensetzung 287.
— -steine 302. 323.
— — Chemie der 302.
— — Reichtum an Bilirubinkalk 229.
— -thromben 298.
— -zufuhr 41.
— -zusammensetzung, pathologische Veränderungen der 301.
Gallertmark 509.
Gastroenteritis 64.
Gaswechsel, Herabminderung nach der Kastration 362.
Gefäßschädigung, Rolle der bei Ödemen 253.
Gehirn s. a. Hirn.
— Substanz, graue 181.
— — weiße 181.
— lipoide 174. 175.
— phosphatide 177.
Gelatine, Injektion v. 206.
Genitalapparat, Hypoplasie 507.
Gerinnbarkeit d. Blutes, Erhöhung ders. 208. 259.
— — verminderte 202. 203.
— d. Gesamtblutes 206. 258. 292.
Gerinnung d. Muskelplasmas 130. 133. 135.
— intravaskuläre 199.
Gerinnungsbefördernde Substanzen 365.
— beschleunigende Agentien 206.
— -erscheinungen 145.
— -fähigkeit des Blutes 240.
— — Erhöhung 199. 205.
— — verminderte 205.
— hemmende Agentien verschiedener Art 204.
— — Wirkung der kalkfällenden Salze u. Neutralsalze in höheren Konzentrationen 204.
— -theorie 136. 137. 139. 142. 144.
— — Nolfsche 200.
— — von Morawitz u. Fuld-Spiro 195. 201.
— -vorgang 202. 205.
— — bei Wirbellosen 198.
Gerontin 38.
Gerüstsubstanzen d. niedersten Tierformen. 514.
Gerykvakuumpumpe 5.
Geschlechtsbestimmung, willkürliche 372.
— -charaktere, sekundäre bei Fröschen 333.
— -drüsen, Hypersekretion 456.
Geschwülste (s. a. Tumoren), bösartige, zwei Haupttypen 541.
— metastatische 542.
— Transplantation 572.
Gewebe, chromaffines 406. 421.
— osteogenes 273.
Gewebsautolyse, Verstärkung der 556.
— -fibrinogen 198. 205.
— -flüssigkeiten 249.
Gewöhnung an hohe Temperaturen, Tierleben i. heißen Quellen 134.
Giftanämien 497.
Giftigkeit d. Harnes u. v. Organextrakten parathyreoidektomierter Tiere 469.
— des Darminhaltes 42.
Giftwirkung v. Retentionsstoffen 400.
Glandulae parathyreoideae 437. 466.
Glaukom 257.
— -theorie M. H. Fischers 256. 257.
Gliadin 287.

Gliederabschnürung, hämostyptische Wirkung 199.
Globin 93. 211.
Globuline 156. 240. 241. 242. 243. 244. 245.
Glomeruli u. Tubuli, isolierte Ausschaltung 383.
Glomerulusfiltrat 379. 380.
— Konzentration durch Rückresorption 379.
Glomerulusfiltration 380.
Glomerulussekret, hypotonische Beschaffenheit 380.
Glukosamin 5. 9. 11. 79. 246. 282. 517. 520.
Glukose 170.
Glukosurie 389. 439. 484.
— alimentäre 456.
— nach Schilddrüsenexstirpation 439.
Glukuronsäure 53. 63. 282.
Glutaminsäure 8. 9. 13. 23. 27. 28. 32. 34. 35. 57. 58. 81. 85. 86. 105. 107. 151. 152. 515.
— d- 11.
Glutarsäure 32. 316.
Glutinpepton 88.
Glutokyrin 84. 87.
Glutolin 245.
— Nukleoproteide, Seromukoid, Albumosen 245.
Glyzerin 126. 168. 178.
— betimmungsverf. v. Zeisel u. Fanto 126.
— -pentosegruppen 126.
— -phosphorsäure 169. 171. 176. 179. 270.
Glycin 99. 104. 105. 106.
Glycylalanin 105. 106.
Glycylglycin 25. 29. 99.
Glycyltryptophan 554.
Glykoalbumose 79.
Glykocholsäure 306. 307.
Glykogen 147. 370.
— -schwund 157.
Glykokoll 8. 10. 15. 19. 81. 85. 86. 99. 103. 107. 243. 306. 307. 308. 310. 311. 391. 515.
— -äthylester 97. 101.
— -karbonsäure 17.
Glykolaldehyd 18.
Glykolsäure 26.
Glykosurie 272. 372.
Glyoxalsäurereaktion, Hopkins-Cole 63.
Glyoxylsäure 372.
Gmelinsche Reaktion 229.
Gorgoniden 515.
— Achsenskelett 72.
Gorgonin 514.
Granulome 571.
Guanidin 24. 526.
— -anteil des Arginins 91.
Guanin 112. 113. 114. 119. 120. 121. 123. 126. 127. 149. 500. 522.
— -pentosid 124.
Guanosin 123. 124. 128.
Guanylsäure 118. 119. 123. 124. 125. 126. 127. 128.
— α- 126. 127.
— β- 125.

Haifischgalle 307. 308.
Hähne, Versuche daran 337.
Hallimasch 534.
Halogenfette, schützender Einfluß gegenüber d. Folgen d. Parathyreoidektomie 475.
Halogenbindende Systeme in Eiweißkörpern 71.
Hämatin 210. 211. 212. 213. 214. 215. 217. 221. 222. 223. 227. 228.
— -abbau im Tierkörper 231.
— u. Hämochromogen 211.
— reduziertes oder Hämochromogen 212.
— Zusammensetzung 213.
Hämatinsäuren 219. 223. 224. 229.
— dreibasische 220.
— dreibasische, Anhydrid der 220.
— dreibasische, Imid der 220.
Hämatogen 375.
Hämatoporphyrin 213. 214. 217. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 228. 239.
— als photobiolog. Sensibilisator 226.
Hämatoporphyrinurie 227.
Hämatopyrrolidinsäure 219. 220. 222. 223.

Hämatopyrrolkarbonsäure 219.
Hämatoidin 228.
Hämerythrin 225.
Hämin 213. 214. 215. 217. 220. 222. 223. 224.
— Dimethyläther oder Diäthyläther 215.
Hämocyanin 224. 225. 532.
Hämochromogen 211. 212. 213.
Hämoglobin 85. 210. 211. 213. 214. 225. 228. 294. 498. 532.
— Entstehung 225.
— reduziertes 212.
— Verbreitung d., i. d. Tierreiche 210.
Hämolytische Wirkung der aus d. Plazenta stammenden Ölsäure 374.
Hämolyse roter Blutkörperchen durch Kobragift 567.
Hämolysin 293. 366.
Hämorrhagische Diathese 292.
Hämophilie 207. 208.
— allgemeine u. lokalisierte 207.
Hämopyrrol 217. 218. 219. 220 221. 222. 223. 224. 231. 525.
— Reindarst. 217.
Harnabsonderung bei Abflußbeschwerung 387.
— -bildung 379.
— Eindickung durch Wasserresorption 386.
— -entstehung durch relektivsekretorischen Prozeß 379.
— -gärung, alkalische 233.
— -gewinnung, zweiseitige 394.
— -gifte 403.
— -indikan 63. 65. 70.
— — u. Darmindol, Reaktion zwischen 65.
— Kolloidgehalt des normalen 385.
— physikalisch-chemische Untersuchung 393.
Harne, nephritische 244.
Harnsäure 112. 113. 149. 159. 297. 380. 400. 501.
— Ausscheidung 59.
Harnstoff 10. 25. 59. 95. 96. 115. 150. 153. 160. 295. 297. 367. 380. 400. 401. 511.
— -bildung, fermentative 95.
Harnstoffdiurese 383.
Harnzusammensetzung beim Karzinom 546.
— -zylinder 55.
Härte des Trinkwassers u. Entartungserscheinungen, Bezieh. zw. 276.
Harzsäuren 328.
Hefenukleinsäure 114. 120. 123.
Heilserum gegen Karzinom 579.
— gegen Krebs 578.
Hemibilirubin 236.
Hemigruppe 77. 78.
Heminukleinsäure 123.
Hepatotoxin 297.
Hermaphroditischer Edelfink 338.
Herzkollaps 431.
Heteroalbumose 78.
Heterolyse 553.
Heterolytische Fermente, Beziehung z. Krebskachexie 556.
Hexapeptide 82.
Hexose 119. 120.
Hexaoxyhexahydrobenzol 271.
Hexosephosphorsäure 123.
Hippomelanin 524. 525.
— Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd 526.
Hippursäure 61.
— Synthese 391.
Hirnanämie 187.
Hirndruck, Regulierung 493.
Hirnerscheinungen bei Icterus gravis 294.
Hirnödem, Traubes Theorie 400.
Hirnsubstanz, quantitat. Zusammensetzung 180.
Hirnzentren, abnorme Erregbarkeit 373.
Hirudin 204. 375.
Histidin 5. 11. 32. 34. 35. 39. 58. 59. 60. 75. 85. 86. 103. 149. 150. 154. 211.
Histidin-Bestimmung 60.
Histon, nukleinsaures 109.
Histone 77. 90. 92. 93. 94. 211. 340. 341.
Hochgebirgsklima 509.
Hoden, unreife 93.
— -transplantationen 337.
Hofmeisters Gesichtspunkte 82.

Hofmeister-Fischersches Schema 24. 29. 30.
Holothurienhaut, Verschleimung der 515.
Homocerebrin 179.
Homogentisinsäure (Hydrochinonessigsäure) 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 536.
— Bestimm. d. Silberlösung 49.
— Rolle im intermediären Stoffwechsel 52.
— Ursprung 49.
Homohydrochinon 51. 52.
Hordenin 435.
Hormon 359. 360. 436.
Hopkins-Colesche Glyoxalsäurereaktion 63.
Hundshai 245.
Hungerstoffwechsel d. Lachses 129.
Hühner, Versuche daran 42.
Hüttenrauchfutter 278.
Hydantoin 16. 47.
Hydrämie 252. 253. 390.
Hydrazin 101.
Hydroa aestiva 226.
Hydrobilirubin 232. 234.
Hydrochinonbrenztraubensäure 49.
Hydrochinonderivat 51.
Hydrochinonessigsäure (Homogentisinsäure) 48.
Hydrogel 202.
Hydrolyse m. Alkali 9.
— m. Fluorwasserstoffsäure 9.
— m. Salzsäure 9.
— m. Schwefelsäure 9.
— unter Druck 10.
Hydrosol 202.
Hydrouracil 115.
Hydroxyle, Gegenwart ders. verleiht d. Benzolkern Bindungsfähigkeit für Jod 75.
Hydroxyphenyläthylamin 39.
Hypalbuminose 252.
Hypergenitalismus 337.
Hyperinose 194.
Hypertrophie, kompensatorische 415
Hyperthymisation 507.
Hyperthyreoidisation 448.
— künstliche 451.
— -versuche 454.
Hypoglykämie 417.
Hypophyse 337. 479.
— Beziehungen z. d. Schilddrüse u. z. d. Keimdrüsen 486.
— -stiel, Durchtrennung 481.
— -extrakt als Diuretikum 381.
— -extrakte, galaktagoge Wirkung ders. 361.
— Exstirpation 480.
— Implantation 485.
— u. Keimdrüsen, Beziehungen zwischen 487.
— -ektomie 487.
— Minderfunktion 483.
— -hypertrophie, Folge d. Kastration 488.
— Natur u. phys. Bedeutung d. wirksamen Substanz 492.
— -otoxisches Serum 483.
— patholog. Veränderungen bei Akromegalie 485.
— pars intermedia, kolloidsezernierender Anteil 480.
Hypophysenpräparate, Einfluß auf das Knochenwachstum 486.
— regulatorisches Schutzorgan d. Gehirns 488.
— Schilddrüse u. Keimdrüsen, Korrelation zwischen 487.
— -substanz, vermehrte Phosphorausscheidung nach Verfütterung 486.
— Unterfunktion 484.
— vorderer drüsiger oder epithelialer Lappen u. hinterer infundibularer Anteil 479.
Hypophysäre Fettsucht 482.
— — u. pineale Adiposität 494.
Hypophysin oder Pituitrin 489.
— als gynäkolog. Blutstillungsmittel 471.
— behandlung der Osteomalace 486.
— — bei Rachitis u. zur Konsolidierung d. Callus b. Frakturen 486.
— diuretische Wirkung 491.
— Einwirkung auf den überlebenden Kaninchendarm 490.
— b. Kollapszuständen 490.
— Sensibilisierung sympathischer Apparate 489.
— Steigerung d. Milchsekretion 492.

Hypophysin, therapeut. Anwendung 490.
— Verstärkung d. Systole u. Verlangsamung d. Herzschläge 489.
— als wehenerregendes Mittel 490.
— Wirkung auf Blase, Uterus, Darm 490.
— — a. d. Zirkulation 488.
Hypoplasie d. Sexualdrüsen 438.
Hypoxanthin 112. 113. 114. 123. 124. 125. 149. 159. 500.

Icterus 292.
— gravis 291. 292.
— hämatogener oder hepatogener 227.
— neonatorum 299.
— per diapedesin 301.
— per parapedesin 299.
— per stasin 299.
— per stasin u. per parapedesin 298.
— toxischer 299.
Idiotie 438.
Ignotin 149.
Ileus 42.
β-Imidazol-α-amino-propionsäure 59.
Imidazol, Komplexe davon 45.
— -kern im Eiweißmolekül 59.
— — Entstehung 60.
Imidazolylalanin 32.
— -äthylamin 34. 35. 39. 59. 187.
— -propionsäure 32. 59.
Impfung mit abgeschwächtem Virus 579.
Implantation artfremder Ovarien 354.
Immunisierung durch normale Gewebsteile 581.
— gegen maligne Neoplasmen 579.
Indigo 66.
— -farbstoff 63.
— -rot 65.
Indikan 401.
— -bestimmung 65. 66.
— -urie 64.
Indol 37. 45. 61. 62. 65. 67. 68. 527. 536. 546.
— -alanin 61.
— -aldehyd 61. 68.
— -l-aminopropionsäure, 61.
Indolbestimmung 66.
— -essigsäure 61. 62. 67. 68. 69.
— -glyoxylsäure 71.
— kolorimetrische Bestimmung 66.
— -propionsäure 32. 33. 61. 62.
— Umwandlung in Indoxyl 65.
— Vorstufe des 67.
Indoxyl 63. 64. 65. 66. 67.
Infektionskrankheiten mit filtrierbarem Virus 578.
Infusion hyper-, hypo-, u. isotonischer Lösungen 248.
Injektion v. Farbstoffen 386.
Inosin 123. 124. 125. 149. 159.
— Guanosin, Adenosin 123.
— -säure 118. 123. 124. 125. 127. 149. 159.
Inosit 270. 271. 272. 370.
— Beziehung z. d. Kohlehydraten 272.
— -ogen 272.
— phosphorsäure 270. 271. 272.
— physiolog. Bedeutung 272.
— Zusammenhang m. d. Phosphorstoffwechsel 272.
— -urie 272.
Insuffizienz d. Leberleistung 372.
Interrenal- u. Adrenalsystem 404.
Interrenalgewebe 415.
Interrenalsystem 405.
Isatin 65.
Isoamylamin 35. 39.
Isobutylamin 35.
Isobiliansäure 312. 313.
Isocholansäure 313.
Isocholesterin 330.
Isoleucin 11. 103.
— d- 10.
— Synthese 14.
Isotrope Substanz 130.
Isovaleraldehyd 23.

Jekorin 170. 171.
Jod in anorg. Form, Überschwemmung d. Körpers damit 451.
— in der Schilddrüse junger saugender Tiere nicht vorhanden 462.
— in d. Schilddrüse, physiol Bedeutung 462.
— in tierischen Organen 462.

Jod. Ist es ein integrierender physiolog. wichtiger Bestand d. Schilddrüse 462.
Jodalbacid 75.
Jodanhäufung in Karzinommassen 544.
Jodbasedow 453. 463.
Jodbenzolsäure 74.
Jodeigonnatrium 74. 75.
Jodeiweißkörper, künstlich dargestellte, Verfütterung 37. 451.
Jodeiweiß der Schilddrüse 72. 73.
Jodgehalt v. Kröpfen 461.
— d. Nahrung 461.
— d. Schilddrüse 461. 462.
Jodgorgosäure 72. 73. 74.
Jodglidin 74. 75.
Jodhippursäure 74.
Jodkalium 453.
Jodmethyl 19.
Jodothyrin 72. 436. 440. 445. 453. 462. 465.
— antagonistische Wirkung dem Atropin gegenüber 445.
— Beeinflussung d. Stoffwechsels 452.
— chemische Stellung 444.
— chronische Einwirk. a. d. Organismus 451.
— Überschwemmung des Organismus damit 451.
— verschiedene Wirkung b. Hund u. Katze 446.
— Wirkung a. d. Stoffwechsel 452.
— Wirkung auf den Zirkulationsapparat 445.
Jodphosphonium 57.
Jodquecksilberkalium 83.
Jod, spezifische Adsorptionsweise der Schilddrüse 463.
Jodthyreoglobulin 73. 444. 463. 464.
Jodwasserstoff 57.
Jodwirkung 452.
Jodzahl 172.
Joghurt 43.

Kachexia strumipriva 442. 455.
Kachexie bei Karzinom 545.
— vermehrter Eiweißzerfall 545.
Kadaverin (Pentamethylendiamin) 34. 38. 39.
Kalk 261. 262. 263. 264. 266. 267. 269. 278.
— Ablagerung in verschiedenen Organen 267.
— — infolge einer Alkaleszenzveränderung d. Gewebsflüssigkeit 267.
— -adsorption 274.
— -anreicherung bei regressiven Veränderungen 544.
— -ansatz u. sterilisierte Milch 277.
— -arme Nahrung 277.
— — u. säurereiche Ernährung 278.
— ausscheidung in d. Darmlumen, Steigerung 449.
— — Verteilung auf Harn und Darm 270.
— -bedarf des weiblichen Körpers 275.
— -fänger 265.
— -gaben, prophylaktische 275. 276.
— glyzerinphosphorsaurer 202.
— mangelhypothese 274.
— — Bedeutung für die Pathogenese des Rachitis 273.
— — primärer 273.
— u. Phosphorstoffwechsel 269.
— -salze 195. 196. 206. 208.
— — Ablagerung u. Resorption in Geweben 264.
— — Assimilation u. Ablagerung der 274.
— — Einfluß auf die Gerinnbarkeit des Blutes 208.
— — gerinnungsfördernde Wirkung 201.
— — Rolle der bei der Blutgerinnung 196.
— -schalenbildung der Schnecke 268.
— — — niederer Tiere 268.
— — — bei Weichtieren 268.
— -seifen 266.
— -stoffwechsel 505.
— — Einfluß der weibl. Keimdrüse 362.
— -teilchen des Echinodermenskeletts 263.
— -übersättigung d. Blutes 267.
— -verarmung, künstliche 478.

Kalkverarmung der Knochen, künstliche 277.
— wasser, lokale Applikation 259.
Kallusbildung 505.
Kapaun 337.
Kapillarendothelien, sekretorische Tätigkeit 247. 250.
Kapronsäure, normale 12.
Karbaminoreaktion Siegfrieds 86.
Karbaminsäuren 17. 86. 295.
— -vergiftung 471.
Karnaubasäure 172.
Karnaubon 172.
Karnin 124. 149.
Karnitin 151. 152. 160.
Karnose 118.
Karnosin 59. 149. 150. 151. 154. 160.
— -gehalt des Muskels 150.
— -nitrat 149.
Karotisdrüse 407.
Karyogen 340.
Karzinom (s. a. Krebs), Einfluß auf die Magenverdauung 551.
— hämolytische Wirkung d. Magensaftes bei 553.
— Oxyproteinsäurenausscheidung beim 547.
— Umwandlung in Sarkom 541.
Kaseansäure 13. 23.
Kasein 12. 27. 81. 85. 287.
— Methylierung m. Jodmethyl 9.
— -verfahren v. E. Fuld 561.
— -säure 13. 23.
Kastration 353.
— Einfluß auf den Stoffwechsel 279. 362.
— Folgen beim Menschen 336.
Katalasen in Tumoren 562.
Katalysatoren 224. 236.
Kathodenvakuum 5.
Kellingsche Geschwulsttheorie 571.
Kephalin 175. 176. 177. 181.
Kephaline, quantitative Bestimmung 176.
Kephalinsäure 176. 183.
Keratine 23. 521. 522. 542.
Kerasin 179.
Kernkopulation 347.
Kieselsäuregehalt d. Haare u. Federn 522.
Kindertetanie 475. 478.
Knoblauchkröte, Versuche an deren Larven 42.
Knochen 261. 262. 264. 269. 277.
— -asche, Zusammensetzung der 262.
— -gewebe 261. 280. 281.
— -mark 508.
— — Beziehung z. Bildung d. Fibrinogens 510.
— — Chemie des 508.
— — Eiweißzusammensetzung 510.
— — Fettsubstanzen 510.
— — Veränderungen unter Einwirkung verschiedener Faktoren 508.
— -resorption 268.
— -wachstum, Störungen des 477.
Knorpel 261. 266. 267. 278. 281. 283. 284.
Koaguline 198. 199.
Koagulationsstarre 142.
Kobragift 170. 204.
Kochsalz 254.
— -ausscheidung 391.
— -retention 254.
— -stauung im Organismus 402.
— -therapie 206.
Koffein 137.
— -diurese 389. 390.
Kohlehydrate 41. 147. 148. 157. 170.
— Abbau 60.
— -artige Hüllsubstanzen d. Würmer 516.
— -gruppe 11. 112.
— als Quellen der Muskelkraft 154. 155. 157. 164.
— -komplexe in Nukleïnsäuren 116. 117.
Kohlenoxydhämochromogen 212.
Kohlensäure 148. 268. 278.
— Abspaltung 32. 34. 36. 39. 148. 159.
— Rolle bei Vorgängen d. Knochenresorption 268.
Kolloidchemie 139. 200. 201.
Kolloidgehalt des Plasmas 265.
Kolloide, Quellung der 139.
Kombination v. Fettsucht m. e. Hypoplasie d. Genitalapparates u. m. Wachstumsstörungen 482.
Komponente, physiologische 249.
Konfiguration der Nukleinsäure 121.

Konstitutionsanomalie, hypoplastische 507.
Kontraktion peripherer Gewebe 424.
— -theorie 135.
Koprosterin 330.
Korallen, jodhaltige 73.
Kotindol 65.
Körpermaterial, Zerfall v. eiweißhaltigem 499.
Korksäure 13.
»Korpulin«, Entfettungsmittel 452.
Korrelation v. Organen m. innerer Sekretion 486.
Krämpfe 186.
— klonische 468.
Kreatin 148. 149. 150. 153. 159. 370. 400.
Kretinismus 440.
— Ätiologie des 442.
Krebseiweiß 543.
— -gift u. Kachexie 544. 545.
— -kachexie. Stoffwechsel 545.
— -krankheit, endemisches Auftreten 571.
— -vaccine 581.
— zellen, Auflösung durch normales Serum 564.
Kresol 33. 52.
Kristalle, flüssige 325.
Kristalloide in d. Harnröhrchen, Rückresorption 388.
Kristallisationsvorgänge in d. Tegumenten niederer Tiere 263.
Kropfbrunnen 442.
— -hydrosol 443.
Kuorin 171.
Kupfersulfat 83.
Kuppelung mit Halogenacylverbindungen 99.
Kurare 161. 425.
Kymographischer Nachweis der Blutdrucksteigerung 410.
Kynurensäure 69.
— Ausscheidung 70.
— Bildung 69.
— — Ort der 70.
— Vorkommen 70.
Kyrine 84. 85. 89.
Kyroprotsäuren 27. 28. 29.
— A. 27.
— B. 27.
Lachs 340.
Ladung, abnorme d. gesamten Neurons v. d. trophischen Ganglienzentrum aus 469.
Läsion, toxische, der Nierenepithelien 387.
Lävulinsäure 116.
Laktosurie 372.
Lanolin 325.
Lasseignesche Probe 214.
Laurinsäure 179. 366.
Läwensche Durchströmungsmethode 410.
Leber 286. 289. 293. 294. 296. 297.
— -affektionen, Diagnose von 233.
— -atrophie 291.
— Bedeutung für die Verarbeitung der Eiweißabbauprodukte 295.
— -cirrhose 298.
— — künstliche 238.
— -gefäße, Durchgängigkeit 250.
— -jekorin 171.
— -proteide, Hydrolyse von 13.
— Rolle der 237.
— Sekretionsanomalie 301.
— Syphilis der 227.
Lecithalbumine 171.
Lecithide 158. 183. 190.
— Verdauung von 190.
Lecithin 37. 152. 167. 168. 169. 170. 172. 175. 176. 177. 179. 185. 202. 270. 305. 340. 510. 567.
— -bestimmung, Methodik der 171.
— -cadmiumchlorid 169.
— eiweißverbindungen 171.
— -Glukose 170.
— Abspaltungstickstoffhaltiger Gruppen beim Kochen m. Alkohol 169.
— Spaltung des 169.
Lecithine, Zersetzungsprodukte der 179.
Leim 84.
Leimpepton 84.
Leptocephaliden 532.
Leucine, isomere 11.
Leucin 10. 11. 20. 23. 24. 27. 28. 35. 81. 86. 97. 99. 100. 102. 103. 105. 107. 302.

Leucinfraktionen, Reduktion m. Jodwasserstoffsäure 12.
— normales 12.
Leucychlorid, salzsaures 100.
Leucyglycin 100.
Leucylleucin 99.
Leukämie 194.
Leukanilin 68.
Leukopoliin 175.
Leukozyten 93. 194. 196. 197. 199. 208. 240.
— Beteiligung bei der Blutgerinnung 198.
— -fermente, proteolytische 560.
Leydigsche Zellen 339. 356.
Limulus-Chitin 521.
Lindemanns Theorie 391.
Linolsäurereihe 172.
Linolensäurereihe 172.
Linsentrübung 477.
Lilliesche Hypothese 163.
Lipoide 167. 175. 180. 294. 364. 567.
Lipoidanreicherung d. Serums 560.
— -Eiweißverbindungen d. Serums 560.
Lipoidsubstanzen 172. 173.
— — d. Knochenmarkes 510.
Lockesche Lösung 137. 576.
Löfflerplatte 561.
Lordose 396.
Lösung der Muskelstarre 137. 138.
Löwisches Phänomen 426.
— Reaktion 426.
Luteintabletten 355.
Ludwigsche Filtrationstheorie und Heidenhainsche Sekretionstheorie 379.
— Lehre 378.
Lymphe 246. 251. 263.
— austreibende Kräfte 251.
— -bildung 246. 250. 251.
— -bildung u. Organstoffwechsel, Beziehungen zw. 250.
— — Theorien 247. 250.
— u. Gewebsflüssigkeiten, Konzentration 249.
Lymphagoga, erster Ordnung 248. 250.
— zweiter Ordnung 248.
Lymphagogum 361.
Lymphoide Organe 495.
Lymphtreibende Mittel 247.
Lysin 5. 24. 31. 34. 36. 37. 85. 93.
— d- 11.
— Synthese 14.
Lyxose 118.

Magen-Karzinomprobe, Salomonsche 552.
— -peristaltik 189.
— -schleimhaut, Katarrh d. 552.
Magnesiumgehalt der Knochen u. Zähne 277.
Maisernährung 227.
Maligne Neubildungen, endemisches Auftreten 571.
— — willkürliche Erzeugung 570.
Malignität d. sogenannten Impftumoren 574.
Maltose 156.
Mamma, Beziehungen z. Genitalapparat 358.
Manteltiere oder Tunikaten 521.
Marchische Färbung 183.
Marcitin 38.
Mark, rotes u. gelbes 508.
Meerschweinchen, Versuche daran 41.
Meiostagminreaktion 566.
Melanin 522. 526. 542.
— quantitat. Bestimmung 534.
— u. Tryptophankomplexe im Eiweißmolkül, Zusammenhang zwischen 538.
— Zusammensetzung 523.
— -bildung 9. 56.
— — b. hämoglobinfreien Avertebraten 532.
— — bei hämoglobinfreien Tieren 531.
— — in patholog. Neubildungen 532.
— — in Tumoren 532.
— — mögliche, aus einer Vorstufe des Suprarenins 418.
— — physiologische u. pathologische, morpholog. Beobachtungen 531.
— — Reaktionsverlauf d. 535.
— — Theorie der 526.

Melaninbildung, Wesen: Zyklische Komplexe aus dem Eiweißmoleküle u. fermentative Oxydation 538.
Melanine, Abbauversuche 525.
— Analyse 525.
— Darstellung 523.
— Eisen darin 524.
— Schwefel u. Eisengehalt 523. 524.
— Überführung zyklischer Komplexe in sie 526.
Melaninsäure 525.
Melanogen 56.
— im Harn 537.
— Umwandlung in Melanin 534.
Melanoidine 71. 445. 527.
— jodierte 446.
Melanomferment 531.
Melanosarkomatose 533. 537.
Melanose d. Insektenblutes 528.
Melanotische Pigmente s. Melanine 56.
Membranbildung 351.
— u. embryonale Entwicklung v. Seeigeleiern 497.
Merogonie 348.
Mesoporphyrin 216. 217. 223. 228.
Metaphosphorsäure 119. 120.
Metastasen u. ihr Ursprungsgewebe, chem. Übereinstimmung 542.
Methylamin 37.
Methyläthylmaleinsäure 220.
Methyläthylmaleinsäureimid 220.
Methylchinolin 69.
Methyldibutylessigsäure 525.
Methylenblau u. seine Leukobase 183.
α-Methylglutarsäure 316.
Methylglyoxal 60.
Methylguanidin 149.
Methylimidazol 60.
Methylpropylphenanthren oder Reten 328.
Methylpropylpyrrol 218.
N-Methylpyrrolidinoxykarbonsäure 538.
Meyersche Arterienstreifenmethode 410.
Mikroorganismen, Bedeutung für d. Ernährungsvorgänge 41.
Milch-Agarplatte 561.
Milchdrüse, Funktionshypertrophie durch Injektion d. Blutes trächtiger Tiere 358.
Milchdrüsenzellen, autolytischer Zerfall innerhalb der 361.
Milchleistung der Kühe 362.
Milchsäure 145. 146. 147. 148. 161. 163. 165. 254. 278. 297. 373.
— -anhäufung 136.
— Bildung 147. 157. 166. 255. 256. 370.
— — in Geweben 255.
— — in der Nervensubstanz 182.
— gerinnungsbefördernde Wirkung im Muskel 163.
— Ursprung der im Muskel 147.
Milchsekretion 358.
Milch, Sterilisieren der 277.
Millonsche Reaktion 97.
Milz 495.
— u. Knochenmarkinfuse, Injektion dam. 509.
— -anschwellung bei Infektionsheiten 500.
— Beziehungen z. Bildung u. Zerstörung d. Blutkörperchen 495.
— Beziehung zur Blutbahn 495.
— Chemie der 501.
— Exstirpation 496.
— Funktionsstörung 498.
— leukämische 499.
— — Blutbefund nach Röntgenbestrahlung der 497.
— ein Organ d. Eisenstoffwechsel 499.
— Röntgenbehandlung bewirkt Steigerung d. Eisenausscheidung 499.
— Transplantation 500.
Mineralstoffwechsel bei Rachitis u. Osteomalacie 273.
Mißbildung 368.
Molekularrefraktion 321. 322.
Mollusken 516.
Monacetyldiglukosamin, polymeres 520.
Monacetyldiglukosamin 518.
Monacetylglukosamin 518. 521.
Monoaminodiphosphatid 171.
Monoaminomonophosphatid 176.
Monoaminosäuren (s. a. Aminosäuren) 31. 84. 86. 92. 94. 106. 341.

Monobromessigsaures Natron 137.
Morbus Addisonii 416. 417. 419.
— — Symptome d. 417.
Morbus Basedowii 421.
— — gesteigerter Suprareningehalt d. Blutes 457.
— — d. Hyperthyreoidisation erzeugt 449.
— — Pathologie 454. 455.
— — Stoffwechsel 455.
— — Überfunktion zweier Blutgefäßdrüsen: der Schilddrüse u. d. Nebenniere 456.
Motilin 189.
Mukonsäure 55.
Mukoidsubstanz 395.
Mundsekret des Blutegels, gerinnungshemmende Wirkung 204.
Muskarin 152. 189.
Muskel, Eiweißbestand desselben 158.
Muskeleiweißkörper 141. 182.
— Wärmegerinnung 133.
Muskelextraktivstoffe 148. 153.
— -faser, quergestreifte aus kontraktiler Eiweißmasse 130.
— -gifte, starreerregende 142.
— -kontraktion, Lillies Theorie 162.
— plasma 132. 133. 136. 137. 142. 143. 146. 161. 162.
— — Gerinnung des 161.
— -saft, Gerinnung des 135.
— -starre 138. 144.
— -starreerzeugende Substanzen 137.
— Lösung der Starre 137. 138.
— -stroma 132.
— Lösung des geronnenen Eiweißes durch neugeb. Milchsäure 139.
— Schmelzwärme dess. 163.
— Wärmebildung im 164.
Muskeln v. Mollusken 307.
— wachsartige Entartung der 145.
— ruhende u. ermüdete, Quellungs- u. Entquellungskurven 147.
Muskon 328.
Mutterkorn 434.
— -extrakt, wirksame Substanz darin 39.
— -präparate 371.
Myasthenia gravis 476.
Mydotoxin 36.
Myeline 175. 177. 181.
— u. Lecithine 177.
Myelome, multiple 511.
Mygen 131. 132. 133. 158.
Myogenfibrin 131. 132. 133.
— — lösliches 131. 132.
Myosin 131. 132. 133. 158.
Myosinfibrin 132. 136.
Myoproteid 133.
Myristinsäure 172. 179.
Myxödem 440. 442.
— d. Gaswechsels 455.
— u. Cachexia strumipriva 437.

β-Naphthalin-Sulfoalanin 107.
— -sulfochlorid 83. 88.
— -Sulfochlorid, Anwendung zur Charakterisierung v. Polypeptiden 106.
— -sulfochlorid, Kuppelung damit 15.
— -sulfoglycin, β- 107.
Naphthylhydantoinsäuren 16.
— -isocyanat-Aminosäuren, Salze 16.
— -isocyanatmethode 15.
Nasescheidewandknorpel 283.
Natriumkarbamat 295.
— -perchlorat 137.
— salicylsaures 161.
Natron, naphthochinonsulfosaures 66.
Nebennieren 279. 404.
— Ausfall beider 415.
— Beziehung zur Pigmentbildung 418.
— Einfluß d. Nervensystems auf die sekretorische Tätigkeit der 412.
— Erscheinungen nach ihrem Ausfall 416.
— Exstirpation 415. 419.
— -extrakte, blutdrucksteigernde Wirkung derselben 406.
— -funktion, Ausfall der 533.
— Intoxikationen u. Infektionen, Funktionsstörung bei 420.
— Hypersekretion 429.
— innere Sekretion d. 411.
— Lebenswichtigkeit der 415.
— -mark 405.
— Physiologie der 404.
— relative Bedeutung der Rinde u. d. Markes 415.

Nebennierenrinde 405.
— Transplantation 416.
— Überfunktion 457.
Nebenschilddrüse 437.
Neosin 153.
Neottin 172.
Nephritis, experimentelle durch kurzdauernde Abkühlung d. unteren Extremitäten 397.
— Milchdiät dabei 255.
Nephroblaptine 254.
Nephrolysine 403.
Nervenfasern, Verhalten markhaltiger u. markloser 184.
— -gewebe, Reduktionsvermögen des 183.
Nervensubstanz 172. 173.
— Chemie der 173.
— Eiweißkörper der 182.
— Reaktion der 182.
Nervensystem, Färbemethoden des 183.
— peripheres, galvanische Erregbarkeit 505.
— vegetatives, gesteigerte Erregbarkeit 478.
Neubildungen, bösartige, ihre parasitäre Natur 571.
Neuridin 38.
Neurin 189.
Neuroglobuline 182.
Neuronen, periphere motorische u. sensible, Reizungszustand 468.
Neuroproteide 182.
Neutralschwefel 548. 551.
— leicht oxydierbarer Anteil dess 549.
Niere, Blutdruck 381.
— Durchblutung der 382. 390.
— Farbstoffausscheidung in d. 384.
— Sekretionsarbeit der 392.
Nieren d. Crassaceen 384.
— -dekapsulation 375.
— -epithelien, Histologie 381.
— -epithelzellen, sekretorische Funktion von 381.
— exstirpation der 253.
— -exstirpation, partielle 401.
— -funktion 378.
— -funktion, Prüfungsmethoden 392. 393.
Nierenfunktion, sekretorische, Lokalisierung ders. 383.
— marktraumatische Läsionen, Steigerung d. Harnmenge durch diese 386.
— -parenchym, osmotischer Druck 387.
— -pfortader 383.
— -sekretion niederer Tiere 384.
— -tätigkeit, abhängig v. der Durchblutung 382.
— -tätigkeit, Einfluß des Nervensystems 382.
— — reflektorische Beeinflussung 382.
— -transplantation 394.
— überlebende 393.
— -zellen, Energieleistung d. 391.
Nikotinsäure (Pyridinkarbonsäure) 38.
Nißlsäure 183.
Nitrobenzaldehyd 66.
Nitrochitine 518.
— Analogien m. d. Nitrozellulosen 519.
Nitroclupein 91.
Nitrosoindol 66.
Normale Gewebe, Kultur in vitro 575.
— Gewebe u. patholog., Problem d. Kultur in vitro 575.
— -heptylbenzol 319.
Novain 151.
Nukleasen 128.
Nukleine 270.
Nukleinsäuren 38. 109. 110. 111. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 126. 127. 129. 340. 395.
— -a gelatinierend 123. 128.
— -b, nichtgelatinierend 123.
— chem. Abbau 110.
— fermentativer Aufbau 128.
— phosphorhaltige 109.
— Reindarstellung 110.
— Spaltungsprodukte bei Hydrolyse 111. 119.
— -synthese im Organismus 128.
— Neubildung von 129.
— pflanzliche 114. 120.
— quantitativer Abbau der echten 118.

Nukleoalbumine 552.
Nukleohiston 503.
Nukleohiston in Lymphdrüsengeschwülsten 542.
Nukleoproteid 125.
— im Blutserum 245.
Nukleoproteide 109. 118. 125. 126. 127. 270. 294. 374.
Nukleotinphosphorsäure 123.
Nutzeffekt 156.

Obermayers Reagens 66.
Oblitin 153.
Ochronose 55. 56.
Ödeme 252. 256. 258.
— Entstehung 252.
— entzündliche nephritische 252.
— entzündliche, konjunktivale 258.
— günstige Beeinflussung 254.
— kachektische, neuropathische 252.
— kardiale 252.
Ölsäure 168. 183. 325.
Oktadekapeptid 104.
Onuphin 516.
Oophorin, Wirkung des 364.
Organautolyse 239.
— -fermente, proteolytische 560.
— -pentose 118.
— -tätigkeit u. Lymphbildung, Beziehungen zwischen 250.
— -therapie mit Epithelkörperchen 472.
Organismus, tierischer, Anpassung an höhere Temperaturen 133.
Ornithin 10. 25. 31. 34. 36. 95.
— Synthese 14.
Osmiumsäure 65.
Osmiumtetroxyd 183.
Osmotischer Druck u. Reststickstoff im Blut, Erhöhung dess. 401.
Osteomalacie 267. 275. 277. 279. 362. 363.
— Pathogenese der 278.
Osteoporose 278.
Oxalan oder Oxalursäureamid 25.
Oxalsäure 22. 25. 28. 525.
Oxalylaminoessigsäure 26.
Oxamid 24. 25.
Oxaminsäure 24. 25. 26.
Oxaminosäuren 11. 12. 15.
Oxyaminobernsteinsäure 13.
— -kapronsäure 30. 31.
— -korksäure 13.
— -valeriansäure 31. 58.
Oxybenzoesäure 33.
β-Oxybuttersäure 54.
α-Oxy-β-butyro-betain 151.
γ-Oxy-β-chinolin-karbonsäure 69.
Oxycholesterin 330.
Oxydationsfermente, Nachweis in pigmentierten Tegumenten 529.
Oxydative Fermente, Einwirkung auf zyklische Chromogene 418.
Oxydativer Abbau der Aminosäuren 33.
Oxydiaminosebacinsäure 13.
Oxyglutarsäure 23.
Oxyhämoglobin 212.
Oxyhexahydrophthalsäure 315.
Oxymandelsäure 47.
Oxyphenyl-äthylamin 34. 35. 434. 531.
— -brenztraubensäure 49. 50. 53. 54.
— -derivate im Harne nach Verfütterung von Tyrosin 46.
— -essigsäure 33. 46.
— -gruppe 45.
— -milchsäure 46. 50. 53. 54.
— -propionsäure 33. 46.
Oxyphthalsäure, hydrierte 318.
Oxyprolin 5. 11. 45. 56. 57.
β u. γ-Oxyprolin 57.
Oxyproteinsäuren 297. 371. 547-548. 550. 551.
— -gruppe, Substanzen daraus 548.
Oxypyrrolidinkarbonsäure 56. 57.
Oxysäuren, aromatische 297.
Oxytryptophan 62. 536.
Ovalbumi 375.
Ovarialextrakte, Giftigkeit 364.
Ovarialextrakte, Injektion von 354.
Ovarialsubstanz, Ausscheidung v. Kalk u. Phosphor nach Zufuhr ders. 363.
Ovarien, Beziehung zur Milchdrüse 362.
— Einfluß ders. auf d. Farbe der Nachkommenschaft 357.
Ovarium, Einfluß auf die Eifixation 355.

Ovogal 289.
Ovoglobulin 375.
Ovomukoid 375.
Ovovitellin 375.

Palmitinsäure 168. 172. 179. 324.
Panimmunität 580.
Pankreas 36. 118. 120. 124. 125. 126. 127. 185. 251.
— -exstirpation 70.
— -ferment, Übertritt in d. Blutbahn 559.
— Kinasen, Zymogen u. Profermente des 502.
— nukleinsäuren 126.
Pankreatin 74. 95.
Panzers Hypothese 316.
Panzerscher Ring 318. 319.
Parabiose 357. 359.
— v. Männchen u. Weibchen 357.
— -ratten 403.
Paracholie 299.
Paraganglion aorticum 406.
Parakresol 51.
Parallelismus zwischen Durchblutung n. sekretorischer Tätigkeit d. Nieren 382.
Paralyse, progressive 181.
Parese, intestinale 491.
Parthenogenese 348.
— Einwirk. d. Temperaturerhöhung 350.
— künstliche 348. 351.
Parthenogenetische Entwicklung, Auslösung einer 351.
Partielle Spaltung der Nukleinsäuren 122.
Pathologie 39.
Pellagra 227.
Penicillium glaucum, Spaltung razem. Aminosäuren damit 15.
Pentamethylendiamin (Kadaverin) 34.
Pentaminomonophosphatid 175.
Pentapeptide 82.
Pentosen 116. 117. 118. 121. 123. 124. 125. 127. 149.
Pepsin-Fibrinpepton 85.
Pepsinglutinpepton 85.
Peptidbindungen, Bestimmung durch Formoltitration 88.
Peptidspaltendes Ferment, Vorkommen im Magensaft 554.
Pepton 36. 84. 85. 87. 88.
— -abbau, atypischer 556.
— gerinnungshemmende Wirkung des 203.
Peptone 77. 79. 80. 82. 83. 86. 203. 204. 250. 554.
— chemische Individualität 85. 86.
Periost, Verstärkung d. Knochenbildenden Funktion 486.
Periphere Nerven, Übererregbarkeit 468.
Peristaltik d. Rektums 290.
Peristaltik-Hormon 189.
Peritonealer Reizzustand 383.
Peroxydasen 536.
Peroxyprotsäuren 26. 27. 29. 30.
Pettenkofersche Reaktion 308.
Pfeiffersche Reaktion 566.
Pflanzenproteine, Hydrolyse 6.
Pflügerscher Elektrotonus 184.
Pharmakologie 39.
Phenol 33. 546.
Phenyläthylamin 34. 35.
Phenyalanin 11. 23. 28. 32. 34. 35. 45. 46. 49. 50. 51. 52. 53. 75. 81. 100. 102. 103. 515. 536.
— — Umwandlung in Phenylbrenztraubensäure 50.
— aminoessigsäure 50.
— -brenztraubensäure 50.
— -α-brompropionylchlorid 100.
— -essigsäure 51.
— -glyoxylsäure 50.
— -hydrazin 216.
— -isocyanat 83.
— -α-Milchsäure 50.
— -β-oxypropionsäure 51.
— propionsäure 32. 51.
Phloroglucin 117. 118.
Phonopyrrol 219.
— -karbonsäure 219. 220. 221. 222. 223.
Phosphatide 167. 171. 172. 176. 177. 178. 281. 305. 364.
— andere 172.
— azetonlösliche 175.
— gesättigte 175. 177. 178.
— pflanzliche 172.
— ungesättigte 175.

Phosphadite, ungesättigte, azetonunlösl. 175.
Phosphor 420.
— -arme Nahrung 278.
— -ausscheidung 449.
— -fleischsäure 148. 158.
— -mangeltheorie, des Beriberi 281.
— vergiftung 47. 291. 298.
Phosphorsäure 112. 121. 122. 123. 126. 127. 146. 149. 168. 177. 262. 264. 269. 270. 271. 272. 380.
— esterartige Verbindung mit Kohlehydrat 124.
— stoffwechsel, Inosit ein Abfallsprodukt dess. 272.
Phosphorstoffwechsel 280.
Phosphorwasser, Injektion in die Gefäße eines ausgeschnittenen Organes 541.
Phrenosin 179.
Phyllocyanin 224.
Phylloerythrin 230.
Phyllohämin 224.
Phylloporphyrin 217. 224.
Phytin 270. 271. 281.
Phytosterine 332.
Pigmentbildung, Leistungsfähigkeit der Haut 419.
Pigmentvorstufen, farblose, in melaninbildenden Zellen 533.
Pigmente, melanotische 522.
Pilocarpin 457.
Pilotys Formelbilder für Hämatoporphyrin u. Hämatin 222.
Pikrolonat, Histidins 60.
— d. Tryptophans 62.
Pikrolonsäure 60.
Plasmagerinnung 145.
Plasmoschise 198.
Plazentaextrakte, Einfluß ders. auf die Milchsekretion 360.
Plazenta, wirksame Bestandteile darin 369.
Plazenten, künstliche Bildung mütterlicher durch mechanische Reize 356.
Pleuraergüsse 258.
Polarisationsbilder 183. 184.
Polyarthritis 55.
Polypeptid 85. 87. 91. 96. 99. 103. 104. 105. 107. 150. 555.
Polypeptidartiger Aufbau d. Eiweißkörper 98.
Polypeptidsynthese m. chlorierten Aminosäuren 100.
Polypeptidspaltung, atypische 555.
Polypeptide 551. 553. 554.
— aus Aminosäuren 82.
— im Harn bei Karzinom 550.
— tyrosinhaltige 536.
— Synthese 82.
— synthetische 29. 80. 102.
Polyoxysäuren 14.
Polysaccharide, Pentosane 117.
Pregls Hypothese 317. 322.
Proadrenalin 409.
Produkte, toxische, Bedeutung für die Wasseranziehung der Gewebe 253.
α-Prolin 57.
Prolin 11. 45. 56. 57. 58. 81. 90. 103. 105. 515. 536.
— Spaltung d. razemischen in seine beiden optisch aktiven Komponenten 57.
Propionsäure 34. 59.
Prostatasekret, agglutinierende Wirkung 342.
— Einfluß auf die Vitalität d. Samenfäden 343.
Protagon 173. 178. 179. 180.
Protalbumose 78. 87.
Protaminbildung, Vorgang ders. 341.
Protamine 89. 90. 92. 93. 94. 95. 211.
— nitrierte 25. 91.
— nukleinsaures 89. 109. 340.
— fermentative Synthese 95.
Protamin, Spaltung, fermentative durch Arginase 94.
Proteid, Bence-Jonessches 510. 511.
Proteide, charakteristische Reaktion 63.
— fortschreitende Zerlegung der 553.
Protein (s. a. Eiweiß) 89. 92. 104. 108. 266. 284. 304.
— Hydrolyse 7. 107.
— -molekül, Abspaltung zyklischer Komplexe daraus 72. 527.
— -spaltung, hydolytische 32.
— kalklösende, Abbau derselben 266.

Proteinsubstanzen 211. 245. 302. 375.
— Abbau durch Oxydation 22.
— hydrolyt. Spaltung 22.
— Säurehydrolyse 4.
Protokatechualdehyd 66.
Protone 91.
Protoplasma 130.
Protozoen 134.
Protrusio bulbi 457.
Pseudoglobulin 241. 242. 244.
Pseudopepton 96.
Psychische Erregungen, Einfluß a. d. Funktion d. Nebenniere 412.
Ptomaine 36. 37. 39. 152.
Pubertätsentwicklung 506.
Pupillenreaktion, Löwische 478.
Purinbasen 59. 112. 114. 115. 116. 122. 123. 129. 159. 552.
— -körper 149. 150. 151. 159.
— -stoffwechsel 113.
Purpur, Farbstoff des antiken 75.
— -farbstoff, ein Bromderivat d. Indigo 76.
— -konstitution 76.
Putreszin (Tetramethylendiamin) 34.
Putridin 36.
Putrin 36.
Pyrimidine, Synthese 115.
Pyrimidinbasen 112. 113. 115. 122.
Pyrimidinkern, Derivate des 113.
Pyridin 525. 527.
— -karbonsäure (Nikotinsäure) 38.
— -kern im Eiweißmolekül 71.
— -reihe 38.
— -ring 71.
Pyrophosphorsäure 271. 278.
Pyrrindol 221.
Pyrrol 45. 525. 538.
— Komplexe davon 45.
Pyrrolidinkarbonsäure 36. 56. 57. 225.
Pyrrolidonkarbonsäure 57. 58.

Quellung 143.
— v. Wasserleichen 256.
— erscheinungen 140. 145.
— hypothese 144.
— starre 142.
— -vorgänge, Bedeutung v. 163.

Radium 557.
— Einwirkung auf bösartige Geschwülste 558.
— Schrumpfung v. Karzinommassen durch 557.
— -wirkung 568.
— -wirkung auf d. Autolyse 557.
Rachitis 263. 264. 272. 273. 274. 275. 276. 278. 280.
— Kalkaufnahmsvermögen des Darmes dabei 273.
— Kalkgehalt d. Knochen dabei 273.
— Pathogenese der 274.
— Phosphortherapie d. 280.
— u. Osteomalacie 272. 273. 274.
— Therapie der 272.
Razemisieren eiweißart. Substanz. d. Alkali 10.
Reaktion v. Adamkiewicz 63.
Reduktion d. Bilirubins zu Urobilinogen im Darme 235.
— u. Desamidierung 32.
Reiskleie, Schutzstoff gegen Beriberi 281.
Reize, chronische bei Entstehung d. Geschwülste 570.
Resorption, selektive, im Bereich des Nierenmarkes 388.
Respiratorische Farbstoffe 224. 225.
Rhizocholsäure 314. 315.
Rhodannatrium 137. 144. 161.
Rhythmik muskulärer Organe 342.
d-Ribose 118.
d-Ribosephosphorsäure 123.
Rohtyrosin, Fällung d. Mutterlaugen m. Phosphorwolframsäure 12.
Röhrenwurm, Onuphitubicola 516.
Röntgenbestrahlung d. Basedowkropfes 459.
— Einfluß auf die Geweihbildung bei Rehböcken 339.
Röntgenstrahlen 557.
Rückresorption in d. Harnkanälchen gehemmte 390.
— von Wasser 389. 390.
— von Wasser in den Kanälchen der Marksubstanz 385.
— v. Wasser in d. Sammelröhren d. Marksubstanz 388.
Ruhegaswechsel 450.

Saccharose 156.
Safrol 66.
Sagomilz 284.
Sahidin 177.
Salizylsaures Natrium 137. 144.
Salmin 89. 90. 92. 95.
Salpetrige Säure 27. 30.
— — Einw. auf aliphat. Aminogruppen 18.
Salzdiurese 389. 390.
Salzfällungsmethode 80.
Salzgleichgewicht, Verschiebung des 402.
Salzplasmen 204.
Salzsäure, eisenchloridhaltige 65. 66.
— Fehlen freier im Magensafte 551.
— kupfersulfathaltige 66.
Samenbildung, Chemie der 339.
Samenflüssigkeit 343.
Samenreife 92.
Saprin 38.
Sarkommelanin 524.
Sarkom-Virus, filtrierbares 578.
Sarkoplasma 130. 164. 165. 166.
Sauerstoffmangel 382.
Säureamidstickstoff 27. 28.
Säureazide 101.
Säurebildung 141. 143. 165.
— i. d. Geweben, Beziehung zu d. Genese d. Ödeme 255.
— postmortale in den Geweben 423.
Säureentwicklung in den Fibrillen 165.
— -hydrazide 101.
— -hydrolyse 84.
— -postmortal im Muskel auftretende 136. 140. 141. 146. 256.
— -produktion b. d. Befruchtung 348.
Säuren d. Linol- u. Linolensäurereihe 168.
Schilddrüse 437.
— Abhängigkeit v. Jod u. kolloidaler Substanz 444.
— Ausfallserscheinung: Glukose, verlangsamte Resorption 439.
— — nach Ausschaltung 453.
— Beziehungen z. Zirkulationsapparat 443.
— chirurg. Reduktion der 458.
— u. Epithelkörperchen, funktioneller Zusammenhang 474.
Schilddrüse, geeignete Gewebe zur Implantation 441.
— Hypertrophie nach Exstirpation der Epithelkörperchen 475.
— Immunisierung m. d. Nukleoproteid 460.
— ist Jodthyreoglobulin das normale innere Sekret der? 463.
— Jodgehalt der 461.
— Kolloid darin 444.
— kolloidale Entartung 507.
— melanoidinartiges Kondensasionsprodukt a. d. Jodeiweiß d. 445.
— Minderfunktion 487.
— neutralisierende Wirkung im Stoffwechsel 466.
— parenchymatische Vergrößerungen 453.
— Transplantation 440.
— Überfunktion 455. 458. 461.
— Unterfunktion 461.
— Vergrößerung 487.
— Verpflanzung v. Teilen von Mensch zu Mensch 441.
Schilddrüsenausfall, Stoffwechselstörung dabei 438.
— -darreichung an Kretins 440.
— -exstirpation 437. 462. 475.
— — vermindertes Eiweiß darnach 439.
— -extrakte 185.
— — Wirkung auf den Zirkulationsapparat 443.
— -funktion, Ausfallerscheinungen 437.
— — Folgen mangelnder 438.
— -fütterung, Wirkung auf die Ausfallserscheinungen 439.
— -gewebe, Implantation 474.
— -jodfreie, Wirksamkeit 465.
— -keime, embryonale 467.
— -literatur, Trugschlüsse darin 463.
— -nerven (Nervi laryngei) 447.
— -präparate 279.
— — Heilerfolge damit 474.
— -stoffe, im Blute kreisende, Sensibilisierung sympathischer Nervenendigungen dadurch 457.
— — Übergang ins Blut 465.
— -substanz, intravenöse Injektion v. Extrakten daraus 447.

Schilddrüsentabletten 474.
— -zufuhr, Einfluß auf den Stoffwechsel 449.
— — Entfettungskuren damit 450.
Schimmelpilz (Penicillium glaucum) Anw. z. Spaltung razemischer Aminosäuren 15.
Schlackenstauung 401.
Schlangengift 204.
Schrumpfniere 398.
Schwämme, marine 72.
Schwangerschaftshypertrophie 358.
Schwarzbrot, Dunkelfärbung 539.
Schwefel, kein wesentl. Bestandteil d. Melanine 524.
Schwefelkohlenstoff, Addition an Aminosäuren 17.
Schwefelsäure 53. 63. 74. 111.
Schwermetalle, Fällungen damit 83. 90.
Schutzkolloide 304.
Scombrin 89. 90.
Scymnole 308.
Sebacinsäure 13.
Seidenfibroin 7. 92. 105. 107.
Seidenpepton 554.
Seeigeleier durch Spermatozoen v. Seesternen befruchtet 346.
— in kalkarmem Seewasser 259.
Sekrete der akzessorischen Geschlechtsdrüsen 341.
Sekretin 287. 288. 289.
Sekretion, echte d. Harnes 380.
— innere 333. 336.
— — d. weibl. Keimdrüsen 353.
Sekundäre Geschlechtscharaktere 334.
Selbstverdauung in Geweben 553.
Sensibilisator, photobiologischer 226.
Sepsin 39.
Serin 8. 18. 33. 102.
— l- 11.
— -anhydrid 7.
— Synthese 14.
Serologische Reaktionen, andere 567.
Serodiagnostik d. Tumoren 564.
Seromukoid 246.
Serumalbumin 241. 242. 243.
— kristallisiertes 241. 242.
Serumantitrypsin, Wesen d. 559.
Serumeiweißkörper 240. 242. 243. 244. 293. 304.
— Mengenverhältnis 243.
— quantitat. Best. 243.
— Relation der einzelnen 243.
Serumglobulin 241.
Serumreaktionen maligner Tumoren 564.
Serum thyreoidektomierter Hunde 442.
Sexualapparat, Alterationen des 476.
Sexualcharaktere, männliche 353.
Sexualorgane, männliche 333.
— — Sekretion ders. 333.
Siliciumverbindung, organische 522.
Silurin 89.
Skatol 37. 40. 61. 62. 67. 527.
— -essigsäure 61.
— -karbonsäure 61. 68.
— -rot 67. 68.
Skatoxylglykuronsäure 68.
— -schwefelsäure 68.
Skelettmuskeln, quergestreifte 426.
Sonnenlicht, Einwirkung 18.
Spaltungsprodukte, im Harne auftretende jodierter Eiweißkörper 74.
Spektralanalyse 20.
Spektrophotometer 62.
Spektrophotometrische Urobilinbestimmung 232.
Sperma, Zusammensetzung 340.
Spermakonien 343.
Spermasen 347.
Spermatozoen 339. 340. 342. 344. 345.
— Chemie der 340.
— von Farnen 344.
— v. Fischen 89. 90.
— -bewegungen, Einfluß d. Ionen 342.
— -köpfe 109.
Spermatoxine 346.
Spermatoxische Immunsera, Wirkung 346.
Spermin 338.
— Pöhl 338.
Spezifizität d. Befruchtung 345. 346.
Sphingol 178.
Sphingosin 178. 180.
Sphingogalaktoside 179.
Sphingomyelin 177. 178. 179.

Sphingostearinsäure 178.
»Spicula« der Kalkschwämme 263.
Spirographis Spalanzanii 516.
Splenomegalischer Icterus 498.
— hämolityscher Icterus 498.
Spongien 514.
Spongin 514. 515.
Stalagmometer 566.
Status thymolymphaticus 456. 507.
Stauung d. Dünndarminhaltes 64.
— der Galle, Bedeutung f. d. Vorgänge der Steinbildung 303.
Stauungsicterus 298.
— mechanischer 300.
Stärkekleister, Injektion v. 206.
Stearinsäure 168. 172. 176. 179. 324.
Steigerung d. Leistungsfähigkeit durch chem. Agentien 160.
Steinbildung 305.
Sterine, andere 330.
— niederer Tiere u. Pflanzen. 330.
Stickstoff, quantitative Aufteilung 31.
— -bilanz, Verschlechterung 449.
Stoffaustausch zwischen Mutter u. Fötus 365.
Stoffwechsel 371.
— Alterationen d., nach Leberschädigungen 297.
— intermediärer 46. 53. 64.
— bei Leberalterationen 297.
— nach der Kastration 339.
— -veränderungen in der Schwangerschaft u. im Puerperium 371.
Streptokokken, Zersetzung damit 37.
Strom, elektrischer, Einwirkung 18.
Stroma ovarii, Zellen den Leydigschen analoge 356.
Strontium 264.
Struma 455.
Sturin 89.
Stützgewebe, Pathologische Veränderungen d. Aschenzusammensetzung 263.
Stützsubstanzen 261.
Substanzen, eiweißartige 180. 181.
— gerinnungsbefördernde 205.
— gerinnungshemmende 205.
— karzinonzerstörende bzw. erhaltende 565.
— leimgebende 281.
Substanzen, schwefelhaltige 181.
— thromboplastische 198.
— zymoplastische 199.
Sulfonalvergiftung 226. 239.
Suprarenin 371. 407. 408. 409. 410. 411. 422. 424. 425. 530. 536. 542. 547.
— d- 408.
— l- 408.
— ähnliche Substanzen, Synthese 433.
— als Analepticum 431.
— Angriffsort d. Wirkung eine »rezeptive Zwischensubstanz« 425.
— Anwendung bei Vergiftungen 430.
— Arteriosklerose nach ihr u. Analogie zur menschlichen 428.
— bei Asthma bronchiale 433.
— Beeinflussung d. Stoffwechselvorgänge 427.
— Bedeutung bei dauernder Blutdrucksteigerung, Nephritis, Herzhypertrophie 421.
— zur Bekämpfung schwerer Herz- u. Gefäßkollapszustände 431.
— Bildung im Organismus 408.
— Blutdruckbildung von injiziertem 411. 447.
— blutdrucksteigernde Wirkung 411.
— Blutgefäßerkrankungen nach Injektionen 428.
— bei Diphtherie 432.
— -gehaltverminderung i. d. Nebennieren nach Muskelarbeit, Narkose 413.
— -glukosurie 414.
— — Hemmung durch intraperitoneale Injektionen von Pankreasgewebe 383.
— glukosurische Wirkung 427.
— Gewöhnung d. Organismus an wiederholte Dosen 427.
— kolorimetr. Bestimmungsverf. 409.
— Konstitution 407.
— Jodeinwirkung 410.
— -mydriasis 448. 457.
— -mydriasis bei peritonealer Reizung 426.
— bei Peritonitis 431. 432.

Suprareninnachweis m. physiol. Methoden 410. 411.
— physiologische Wirksamkeit 424.
— -therapie, pharmakolog. Grundlagen 433.
— ein »Potentialgift« 422.
— quantitative Bestimmung und Nachweis 409.
— Spaltung des razemischen 408.
— Schädigung der Gefäße mechanischer oder toxischer Natur 429.
— Sekretionssteigerung 427.
— -sekretion bei herabgesetztem Blutdruck 419.
— Synthese 408. 434.
— -therapie bei Herzschwäche Diphtheriekranker 432.
— therapeutische Anwendung 430.
— Übertritt in d. fließende Blut 411.
— Übertritt in den Harn 424.
— Wirkung auf d. Muskulatur d. Iris 425. 426.
— Zerstörung im Organismus 422. 423.
— Zerstörung durch Oxydation 423.
— Zusatz e. geringen Menge zu Kochsalzinfusionen 432.
— z. Zwecke der Anämisierung u. Anästhesierung 430.
Sympathicus, erhöhter Erregungszustand 457.
— Übererregung 468.
Sympathische Nervenfasern 425.
Sympathisches u. kraniosacrales System, Reizerscheinungen 457.
Synthese v. Dipeptiden 99.
— eiweißartiger Substanzen, Ältere Versuche zur 96.
— der Pyrimidine 115.
Systeme in Eiweißkörpern, halogenbindende 71.
— kolloidale, elektrische Ladung dess. 202.

Tachykardie 448. 451. 455.
Tannin 83.
Taurin 153. 306. 311.
Taurocholsäure 307.
Tegumentfarbstoffe, dunkle 523.
— -gebilde, vergleichende Chemie der 514.
Tegumentsubstanzen 514.
— — d. Cölenteraten 515.
Terpen 328.
Tetanie 468.
— Ätiologie d. 506.
— begünstigende u. hemmende Faktoren 471.
— Beziehungen z. Kalkstoffwechsel 477.
— erregende Faktoren 472.
— experimentelle, u. Ausfall d. Funktion d. Epithelkörperchen, Zusammenhang zwischen 467.
— -formen, andere 475.
— -gift 469.
— u. Ammoniakvergiftung 470.
— nach Parathyreoidektomie, Vergiftung mit Ammoniumsalzen u. Fleischintoxikation b. Tieren m. Eckscher Fistel, Ähnlichkeit zwischen 470.
— Verhalten von Hundeblut 469.
Tetanus 159. 160.
— antitoxin 244.
— -toxin 39.
Tetrakarbonsäure aus Cholesterin 329.
— -methylendiamin (Putrescin) 34.
— -oxyaminokapronsäure 282.
— -peptid 82. 87. 107. 108.
— -phosphorsäure 121.
Thermische Einflüsse, Einwirkung auf Tumoren 569.
Thermodynamik 165.
Thioalbumose 79.
Thioharnstoff 115. 116.
Thiouracil 116.
Thrombin 195. 201.
Thrombogen (Plasmozym) 195. 196. 201.
Thrombokinase (Cytozym) 195. 196. 197. 198. 199. 207. 208.
— -abgabe der Gefäßwände 208.
— Präparate von 200.
— u. zymoplastische Substanzen 198.
Thrombozym 201.
Thymin 114. 116. 119. 120.
Thyminsäure 123.
Thymus 279. 280. 337.
— -ausschaltung, Wachstumsstörungen nach 505.

Thymus, Beziehung z. Nervensystem 505.
— — z. d. Keimdrüsen 506.
— -exstirpation 504.
— -exstirpation, Adiposität nach 504.
— — Beeinflussung d. Keimdrüsen dadurch 506.
— — Kachexie u. Idiotie darnach 504.
— Entwicklungsgeschichtliche Stellung 502.
— Epithelkörperchen, akzessorische — 506.
-extrakte, Injektion 504.
— — Wirkung 504.
— -implantation 505. 508.
— Involution 503.
— Labilität der 503.
— langdauernde Persistenz nach Kastration 506.
— -nukleinsäure 110. 117. 119. 120. 123. 126. 127. 128.
— Nukleoproteide d. 503.
— Physiologie d. 503.
— und Schilddrüse, Beziehungen 507.
— Wachstumstendenz kann Regeneration bewirken 503.
Typhus 64.
— -agglutinin 244.
Tyrosin 5. 8. 11. 20. 24. 33. 34. 35. 45. 46. 47. 49. 51. 52. 53. 54. 73. 75. 79. 80. 81. 85. 97. 103. 105. 107. 302. 409. 445. 515. 527. 528. 530. 536. 537.
— Fütterung mit 46.
— Übergang in Homogentisinsäure 49. 54.
Tyrosinasen 418.
— i. Darminhalt d. Mehlwurms (Tenebrio molitor) 528.
— Einwirkung auf zyklische Chromogene 529.
— Fermentkinetik 534.
— Gewinnung pflanzlicher 534.
— Nachweis in melanotischen Tumoren 530.
— Nachweis in pigmentierten Tegumenten 530.
— pflanzliche 527. 528.
Tyrosinasen i. d. Tintendrüse d. Cephalopoden 529.
— Wirkungsweise 535.
Thyreoidea 279.
Thyreoidektomie, atheromatöse Veränderungen a. d. Aorta 438.
Thyreoidismus bzw. Morbus Basedowii 453.
Thyreoidin 454.
Thyreoglobulin 440.
Thyreoglobulin, jodfreies 444.
Thyreojodin 454.
Thyreoprive Ziegen 440.
Tierpassage 573.
Tintenfische 529.
— -sekret d. Cephalopoden 529.
— — bei d. Cephalopoden, Produktion 532.
Toleranzgrenze f. Zucker 483.
Toluchinol 52.
Tonussteigerung u. -hemmung 425.
Totenstarre 135. 136. 137. 139. 140. 142. 143. 144. 145. 146. 165. 166. 256.
— Lösung der 143. 145.
— als Entquellungsvorgang 141.
Toxische Beeinflussung der Gefäße 429.
Toxizität der Eiweißfäulnisprodukte 38.
Transsudat u. Exsudatbildung, Hemmung durch Kalksalze 258.
Tragdauer, experimentell erzeugte Verlängerung ders. 372.
Transplantation d. Ovarien 354.
— bösartiger Geschwülste 572.
— v. Neoplasmen v. Menschen auf Tiere 572.
— v. Neoplasmen von Tier zu Tier. 573.
— v. Tumoren v. Tier zu Tier 573.
Transsudate 244.
Traubenzucker 60.
Trennungsmethoden, quantitative 19.
Trepang 516.
Triaminodiphosphatid 177.
Triaminomonophosphatid 172.
Trichlorpurin 113.
Triglycylglycin 87.
Triindylmethan 68.
— -farbstoffe 68.

Trimethylamin 37.
— -oxyd 152.
Trinkwasserhärte u. Entartung 276.
Tripeptid 100. 107.
Triticonukleinsäure 114. 120.
Trübe Schwellung 256.
Trypsin 94. 95. 104. 105. 515. 559. 561.
— -Kaseinpepton 85.
Tryptophan 5. 11. 32. 33. 37. 45. 49. 60. 61. 62. 64. 70. 80. 81. 103. 107. 225. 409. 527. 536. 537. 538.
— Halogenderivate 75.
— -komplexe des Eiweißmoleküls 538.
— — bakterielle Zersetzung 63. 64.
— u. Kynurensäure, Zusammensetzung zw. 70.
— d-l-, Synthese des 61.
— Übergang in Indoxyl 64.
Tubuli, Diarrhöe in dens. 390.
— sekretorische Tätigkeit der 384. 385.
Tumor — Kultur in vitro 576.
— u. Melanine 537.
Tumoren, Erzeugung durch Injektion gefärbter Fette 570.
— Bösartige, irritative Erzeugung 570.
— -fragmente, Wachstum in normalem u. sarkomatösem Plasma 577.
— melanotische, Pigmente der 523.
— wachstum, Beeinflussung durch äußere Faktoren 569.
— — — d. chem. u. physik. Faktoren 568.
— — Einwirkung äußerer Agentien 568.
— zellen, embryonaler Charakter d. 540.
Tunicatenzellulose 521.

Überernährung mit kalkfreier Nahrung 274.
Ultramikroskopische Fetteilchen, Übertritt in das fötale Blut 367.
Ultraspektren 21.
Ultraspektroskopie 20.
Ultraviolett 20.
Umhüllungserscheinungen 170. 305. 340.
Umklammerungsreflex 334. 335.
Ungerinnbarkeit d. Menstrualblutes 205.
Uracil 114. 115. 116. 120. 121.
Urämie 373. 399. 400. 401. 402. 420.
Uramidosäuren 16.
Uranvergiftung 253.
Uranylacetat 83.
Urobilin 210. 218. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239.
— -ausscheidung 546.
— — im Harn 236.
— quantitat. Bestimmung 232.
— -bestimmung spektro-photometrische 232.
— enterogener Entstehungsmodus 238.
— hämatogene Entstehung 238.
— Kreislauf d. 237. 239.
— Rückwandlung in Bilirubin 237.
— Verhalten d. reinen 233.
Urobilinurie 238. 239.
— hepatogene 238.
Urobilinogen 231. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239.
— quantitative, Bestimmung des 234.
Urobilinoide 231.
Uroerythrin 68.
Uroleucinsäure 52.
Urorosein 67. 68. 69.
— -reaktion, Wesen der 69.
Urotoxischer Koeffizient 373.
Urticariaformen 258.
— Serumtherapie der 260.
Uterus 430.
— Ausbildung mangelhafte, nach vollzogener Kastration 353.
— Beobachtungen am überlebenden 370.
— Chemische Untersuchung dess. 369.
— -kontraktionen durch Mutterkornpräparate 371.
— -kontraktionen durch Suprarenin 371.
— -präparate, Prüfung am überlebenden Uterus 410.

Uterus, Rückgang dess. im Wochenbett auf autolytischen Prozessen beruhend 370.
— -schleimhaut, positiv chemotaktische Wirkung 345.
— -nerven sympathische 490.
— Untersuchung am lebenden 371.

Vaguszentrum, Reizung des 425.
Vakuumdestillation 5.
Valeriansäure 10.
— normale 12.
Valin (d. Aminovaleriansäure) 10. 11. 36. 81. 86. 103. 105.
Vanillin 66.
Vasodilatin 187. 360.
Veitsche Lehre 374.
Velella spirans 517.
Veratrin 137.
Verbreitung d. einzelnen Muskeleiweißkörpers 132.
Verdauung, peptische 77. 80.
— tryptische 77. 81.
Verfettungsvorgang 541.
Vergiftung d. Organismus, chronische 43.
Verkalkungsherde im Herzen 267.
— metastatische 267.
— vorgang i. d. Geweben 265.
Verkettung v. Aminosäuren n. Curtius 101.
Verkupferungsverfahren 110.
Verkürzung, stufenweise d. Muskels d. Wärme 133.
Vernin 124.
Vesalthin 172.
Vesikulase 341.
Versprengung embryonaler Keime, Grundlage für Geschwulstbildung 571.
Vinyl- u. Alkoholgruppe 324.
Vitaler Zerfall maligner Neubildungen 557.
Vitelline 171.
Vitiatin 149.
Viridinin 38.

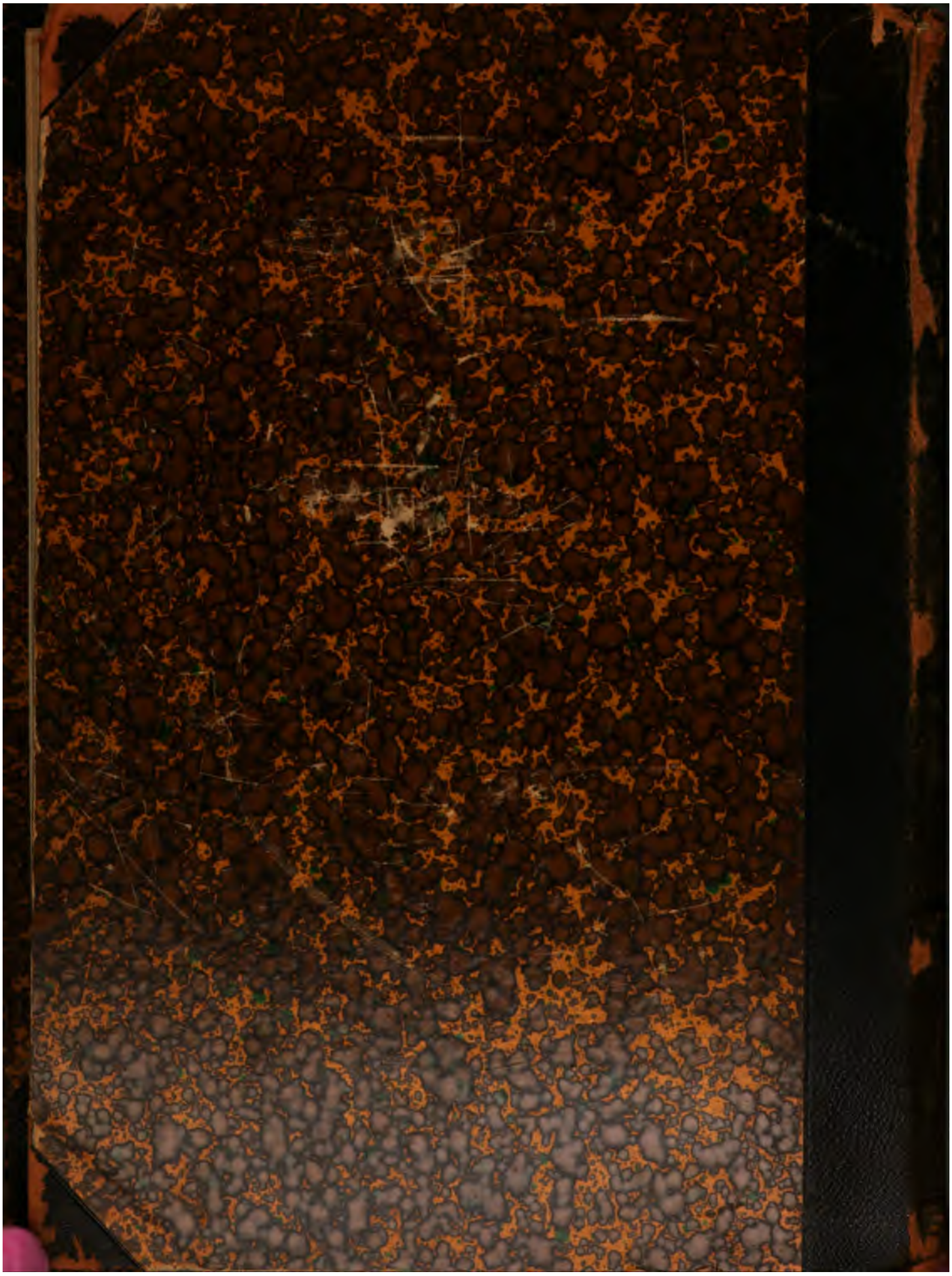
Wachstum, infiltratives 553.
— -bedingungen, komplexe 574.
— -reiz, in Tumorzellen lokalisierter 574.
Wachstumsstörungen 484.
Waldensche Umkehrung 102.
Wanderung der Hydroxyle 51.
Wasseraufnahme in Muskeln 147.
— -verschiebung 141. 142. 164.
— -verteilung 140. 160. 163. 165.
Wärmestarre 133. 144. 162.
Weiße Materie 173. 177. 178. 179.
Wellenbewegung der Lebensprozesse d. Weibes 363.
Wirbeltierknochen 262.
Wirksame Substanz d. Schilddrüse 440. 443.
Wollfett 325.
Wüstenwaran 134.

Xanthin 112. 113. 149. 500.
Xanthom 325. 332.
Xanthomelanie 527.
Xanthoproteinreaktion 79.
Xyliton 526.
Xylose 118.
— l- 118.

Yohimbin, Einfluß auf die Brustdrüsen 361.

Zähne, prähistorische 264.
Zeïn 6.
Zelleib 109.
Zellendeportation 374.
Zellen mit amöboidem Charakter 577.
Zellkern 109.
Zellobiose, achtfach acetylierte 521.
Zelle, physiolog. Abgrenzung der 167.
Zellenreaktion, Freund-Kaminersche 564.
Zellulose, tierische 261.
Zimtaldehyd 66.
Zinksulfat, Trennungsverfahren damit 78.
Zirbeldrüse (Glandula pinealis) 493.
— Exstirpationsversuche 494.
Zirbelgeschwulst, körperliche und geistige Frühreife dabei 494.
Zucker u. Alkohol, Zufuhr größerer Mengen 161.

Zuckerausscheidung 389.
— u. Hefe, Vergähren v. Aminosäuren damit 15.
Zuckerkandlsches Organ 406.
Zuckerstich 414.
— -verbrauch durch arbeitende Muskel 155.
Zufuhr kleinster Phenolmengen 56.
Zusammenhang zwischen respiratorischen Pigmenten des Tierreiches u. assimilatorischen Farbstoffen d. Pflanzenreichs 224.
Zyankalivergiftung 431.

Druck von Breitkopf & Härtel, Leipzig.

11-27-63